Sub redacția

CONSTANTIN I. NEGOIȚĂ

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ

JUNIMEA

Scanned with OKEN Scanner

10 Iunie 1976

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ

sub redacția
CONSTANTIN I. NEGOIȚĂ

IAȘI — 1975

EDITURA JUNIMEA

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

SUB REDACȚIA:

NEGOIȚĂ I. CONSTANTIN

Profesor de clinică medicală, Clinica I Medicală Iași, membru titular al Academiei de științe medicale din România.

COLABORATORI:

BERNEAGĂ ORTANSA
Medic primar, Clinica I Medicală Iași, doctor în științe medicale.

CONSTANTINESCU DANIEL
Medic specialist cardiolog, Clinica chirurgicală, spitalul Fundeni, București, doctor în științe medicale.

DUSTAN P. HARRIET, M. D.
Vicedirector sectorul de cercetări, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland (Ohio) S.U.A.

FĂGĂRĂȘANU DAN
Medic primar chirurg, Clinica chirurgicală, spitalul Fundeni, București, doctor în științe medicale.

GEORGESCU GEORGE
Asistent universitar, Clinica I Medicală, Iași.

NEGOIȚĂ I. CONSTANTIN
Profesor de clinică medicală, Clinica I Medicală Iași, membru titular al Academiei de științe medicale din România.

NICULESCU PAULA
Șef de lucrări, Clinica I Medicală, Iași, doctor în științe medicale

TARAZI C. ROBERT, M. D.
Membru al sectorului de cercetări, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland (Ohio), S.U.A.

TOMOȘOIU GEORGETA
Asistent universitar, Clinica I Medicală, Iași.

ABREVIAȚII

A_I	= angiotensină I
A_{II}	= angiotensină II
ANRL	= antihypertensive neutral reoumedulary lipid
AP. JG.	= aparat juxtaglomerular
AP	= aldosteronism primar
ARP	= activitatea reninei plasmatice
AVM	= acid vanil mandelic
Compusul B	= corticosteron
DC	= debit cardiac
DS	= debit sistolic
DOC	= dezoxicorticosteron
GNC	= glomerulonefrită cronică
HTA	= hipertensiune arterială
FF	= fracția filtrată
LED	= lupus eritematos diseminat
MRU	= mic rinichi unilateral
18 OHDOC	= 18 hidroxi dezoxicorticosteron
18 OHB	= 18 hidroxi corticosteron
PAN	= periarterită nodoasă
PBR	= puncție biopsie renală
PG	= prostaglandină
PNC	= pielonefrită cronică
RPP	= retropneumoperitoneu
HTARU	= hipertensiune arterială renală unilaterală
RPT	= rezistențe periferice totale
SMC	= sindrom mineralocorticoid
SRA	= sistem renină-angiotensină
SRAA	= sistem renină-angiotensină-aldosteron
TRFR	= tubular rejected filtrate ratio
UIV	= urografie intravenoasă

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag.

Abreviații VI
Cuprins VII
Introducere XI
Istoricul cunoștințelor în hipertensiunea arterială XIII

PARTEA GENERALĂ

Capitolul I

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A HIPERTENSIUNII ARTERIALE SECUNDARE
Constantin I. Negoiță 1

Capitolul II

EPIDEMIOLOGIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE SECUNDARE
Constantin I. Negoiță, George Georgescu 7

Capitolul III

Hipertensiunile arteriale experimentale
George Georgescu 17

1. Hipertensiunile experimentale renale
George Georgescu 17
2. Hipertensiuni experimentale produse prin administrarea unor constituenți normali ai organismului
George Georgescu 22
3. Hipertensiuni produse de către acțiuni exercitate asupra sistemului nervos
George Georgescu 25
4. Hipertensiunea ereditară experimentală
George Georgescu 25

Capitolul IV

MECANISME PATOGENICE UMORALE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ
Constantin I. Negoiță 32

1. Rolul catecolaminelor în hipertensiunea arterială
Constantin I. Negoiță 32

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

2. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron
Constantin I. Negoiță 43
3. Rolul ionului sodiu (patogenia sodată)
Constantin I. Negoiță 74
4. Factorul natriuretic
Constantin I. Negoiță 76
5. Hormonul antidiuretic
Constantin I. Negoiță 77
6. Kininele plasmatice
Constantin I. Negoiță 78
7. Prostaglandinele și hipertensiunea arterială
Constantin I. Negoiță 79

Capitolul V

HEMODINAMICA ÎN HIPERTENSIUNEA SECUNDARĂ
Robert C. Tarazi. 101

A. Considerații fundamentale
Robert C. Tarazi 102
B. Hipertensiunea renală
Robert C. Tarazi 108
C. Aldosteronismul primar
Robert C. Tarazi 113
D. Coarctația aortei
Robert C. Tarazi 114
E. Feocromocitomul
Robert C. Tarazi 116

PARTEA SPECIALĂ

Capitolul VI

HIPERTENSIUNEA RENALĂ

Introducere
Constantin I. Negoiță 121
A. RENOPARENCHIMATOASĂ
1. Pielonefrita cronică
Paula Niculescu 124
2. Glomerulonefrita
Paula Niculescu 141
3. Colagenoze
Paula Niculescu 152
4. Boli de metabolism: glomeruloscleroza diabetică, guta
Paula Niculescu 156
5. Rinichiul polichistic
Paula Niculescu 159
6. Tuberculoza renală
Paula Niculescu 161
7. Nefrita de iradiație
Paula Niculescu 162
8. Afecțiuni urologice
Constantin I. Negoiță 164

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

9. Tumori secretante de renină (reninoame)
Constantin I. Negoiță 168
10. Micul rinichi unilateral
Ortansa Berneagă 171
11. Insuficiența renală cronică
Paula Niculescu 181

B. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ RENOVASCULARĂ
Harriet P. Dustan 193

Capitolul VII

HIPERTENSIUNEA ENDOCRINĂ

Introducere
Constantin I. Negoiță 205
1. Feocromocitomul
Constantin I. Negoiță 206
2. Aldosteronismul primar (sindromul Conn)
Constantin I. Negoiță 232
3. Sindromul mineralocorticoid
Ortansa Berneagă 248
4. Sindromul Cushing
Constantin I. Negoiță 256
5. Alte disfuncții endocrine
Constantin I. Negoiță 259
6. Hipertensiunea medicamentoasă
Constantin I. Negoiță 261
7. Hipertensiunea arterială de sarcină
Georgeta Tomoșoiu 267

Capitolul VIII

HIPERTENSIUNEA CARDIOVASCULARĂ

Introducere
Constantin I. Negoiță 288
1. Coarctația de aortă
Constantin I. Negoiță 291
2. Hipertensiunea sistolică arteriosclerotică
Constantin I. Negoiță 310
3. Hipertensiunea arterială labilă
Georgeta Tomoșoiu 321
4. Hipertensiunile sistolice secundare
Constantin I. Negoiță 330

Capitolul IX

HIPERTENSIUNEA DIN UNELE BOLI NEUROLOGICE
Constantin I. Negoiță 339

Capitolul X

BILANȚUL ETIOLOGIC AL UNUI HIPERTENSIV
Constantin I. Negoiță 344

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Capitolul XI

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE SECUNDARE
Daniel Constantinescu, Dan Făgărăşanu 351

ADDENDUM

Unele tehnici de investigaţie etiologică în hipertensiunea arterială

1. Urografia intravenoasă minutată 385
2. Urografia intravenoasă minutată cu spălare (uree, furosemid) 385
3. Arteriografia renală 386
4. Cistografia micţională 387
5. Retropneumoperitoneul 388
6. Flebografia suprarenaliană 389
7. Nefrograma radioizotopică 391
8. Dozarea catecolaminelor urinare 393
9. Dozarea acidului vanil-mandelic în urină 394
10. Dozarea aldosteronului urinar 395
11. Dozarea activităţii reninei plasmatice. 397
12. Testul perfuziei cu angiotensină (Kaplan-Silah) 399
13. Testul Howard 400
14. Spălătura vezicală pentru determinarea sediului infecţiei urinare 401
15. Puncţia biopsie renală 401

Bibliografie generală 404

INTRODUCERE

Într-o lucrare publicată în 1963, exprimam convingerea că „actualul raport de 9/1 (în genere acceptat) între hipertensiunea arterială esențială și hipertensiunile arteriale secundare se va modifica în decursul timpului". Iar mai departe subliniam: „pentru ca depistarea cazurilor de hipertensiune arterială secundară să sporească sînt necesare două lucruri: 1) internistul să se gîndească mai des la aceste cauze (am putea spune „cu predilecție"); 2) să se folosească o explorare mult mai completă, rezumarea examenelor doar la măsurarea tensiunii arteriale, analiza sumară de urină, dozarea ureei sanghine, radioscopia toracică și examenul fundului de ochi, fiind insuficiente".

Experiența personală acumulată în decursul a 15 ani ne-a întărit aceste convingeri, iar progresele realizate în ultimele trei decenii în domeniul hipertensiunii arteriale au dus la descoperirea a noi mecanisme patogenice umorale (sistemul renină-angiotensină, aldosteronul, prostaglandinele) și noi entități clinice (hipertensiunea reno-vasculară, aldosteronismul primar, sindromul mineralocorticoid, reninoamele etc.).

Dacă avem în vedere marele număr de hipertensivi în populație, apreciind hipertensiunea secundară la aproximativ 20% din totalul hipertensivilor și ținînd seama că măcar unele din formele de hipertensiune secundară sînt curabile — uneori radical — interesul medico-social major al temei prezentei lucrări nu poate fi subestimat. Mai mult, cunoașterea cauzelor hipertensiunii arteriale ar putea oferi și unele posibilități de profilaxie.

Pentru a permite cititorului o înțelegere adecvată a aspectelor clinice specifice diferitelor forme de hta secundară (partea specială), în partea inițială a cărții (partea generală) am socotit potrivit a trata noțiuni fundamentale, indispensabile unei bune cunoașteri a problemei.

Scanned with OKEN Scanner

Cum tratamentul hipertensiunii secundare este în mare măsură operator, un loc cuvenit s-a acordat chirurgiei.

În încheiere, după capitolul bilanțului etiologic al unui hipertensiv — un proiect de program standard de investigații pentru descoperirea cauzei eventuale a hipertensiunii arteriale — am redat succint doar unele din tehnicile de investigație etiologică, mai accesibile practicii clinice.

Colaboratorii acestei cărți au încercat, pe cît posibil, ca în lumina experienței proprii, să integreze datele din literatura de specialitate, mult prea numeroase pentru a ne obliga la o bibliografie selectivă.

Cartea de față — o încercare de cuprindere a diferitelor aspecte legate de hipertensiunea arterială secundară — se adresează cititorului în dorința de a fi un îndemn pentru o matură chibzuință înaintea afirmării diagnosticului facil de hipertensiune „esențială".

Ea exprimă un spirit de cooperare, care reunește, peste distanțe și hotare, alături de colaboratori apropiați din Clinica I Medicală Iași și Clinica de chirurgie cardiovasculară, spitalul Fundeni — București și doi reputați cercetători de la Cleveland Clinic — S.U.A. — dr. Harriet P. Dustan și dr. Robert C. Tarazi — unanim apreciați pe plan internațional în temele abordate. Este încă o dovadă a efortului medical, vizînd același obiectiv: binele omului. Tuturora, pentru înțelegerea și dorința de a realiza un lucru util, mulțumirile recunoscătoare ale redactorului.

Prof. dr. Constantin I. Negoiță

Iași, iunie, 1974

„The story of hypertension is largely the story of men and women whose contributions moved our knowledge of hypertension from total darkness into a clearing penumbra"

Wakerlin G.E. 1962

ISTORICUL CUNOŞTINŢELOR ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

3000 î. e. n. Imhotep (medic egiptean)	*„Pulsul este un indice al inimii şi al stării bolnavului"*
2600 î. e. n. în „Bazele medicinii interne ale împăratului galben"	*„Cînd inima bate puternic şi pulsaţiile sînt net prelungite, boala respectivă ... face pacientul incapabil a vorbi"*
	„Dacă se foloseşte prea multă sare în alimentaţie, pulsul se întăreşte ..."
200 î. e. n. Choun You-I	*„Cînd pulsul, la apăsare, este foarte puternic iar la palpare superficială este dur, atunci boala îşi are sediul în rinichi"*
1628 William Harvey	*Descrie circulaţia sîngelui în „De motu cordis et sanguinis"*
1694 Giorgio Baglivi	*Cu ocazia necropsiei faimosului anatomo-fiziolog italian Marcello Malpighi (decedat prin hemoragie cerebrală, datorită probabil unei hta renale) scria: „Rinichiul stîng era liber de orice inflamaţie; cel drept, dimpotrivă, era cel puţin jumătate din cel stîng..." (deci primul caz de mic rinichi unilateral)*
1708—1733 Stephen Hales	*Primele măsurători, la cal şi cîine, a presiunii sanguine, cu ajutorul unui tub de sticlă, legat la o canulă şi introdus în artera femurală (în „Statical Essays: containing haemostatics")*
1827—1836 Richard Bright	*Observă relaţia dintre rinichii retractaţi, scleroşi, albuminurie, edeme şi hipertrofia ventriculului stîng*
1828 Jean Poiseuille	*Foloseşte manometrul cu mercur (hemodinamometru) pentru măsurarea presiunii sanguine, realizează pletismograful şi enunţă legea sa cunoscută*
1833 Jules Hérisson	*Modifică manometrul cu mercur a lui Poiseuille, permiţînd citiri grosolane ale presiunii sanguine pe artere intacte la om*
1847 Carl Ludwig	*Ataşează un flotor manometrului cu mercur şi înregistrează continuu, cu ajutorul unui kimograf, presiunea sanguină (metodă rămasă clasică timp de un secol pentru medicina experimentală)*
1852—1858 Claude Bernard	*Descoperă nervii vasoconstrictori şi vasodilatatori*
1860 Marey şi Chauveau	*Folosind o membrană elastică, ce transmite mişcările printr-o pîrghie înscriitoare cu tambur, înregistrează în paralel cu presiunile intracardiace şi variaţiile presiunii sanguine*
1872 William Gull şi Henry Sutton	*Boala Bright este expresia unei „fibroze arteriocapilare" generalizate*
1874 Frederick Henry Horatio Akhbar Mahomed	*Recunoaşte, pentru prima dată, hipertensiunea esenţială, denumind-o „stadiul prealbuminuric al bolii Bright"*
	Emite părerea că hta poate declanşa leziuni vasculare renale

Scanned with OKEN Scanner

1880 Samuel von Basch	*După lucrările preliminare ale lui Vierord (1854) și Faivre (1856), realizează un sfigmomanometru semipractic ce permitea, la om, înregistrarea presiunii sistolice la artera radială. În următorii 10 ani face 100.000 asemenea determinări*
1893 Henri Huchard	*Subliniază frecvența hipertensiunii arteriale și arată că hta precede arterioscleroza*
1895 T. Clifford Allbutt	*Nefropatia nu precede obligator hta, iar hta și arterioscleroza, deși frecvent asociate, sînt boli independente*
1896 Scipione Riva-Rocci	*Realizează primul sfigmomanometru cu mercur accesibil clinicii, ce folosea o manșetă de cauciuc pentru a comprima artera brahială (metoda palpatorie de determinare a presiunii arteriale)*
1898 Robert Tigerstedt și G. P. Bergmann	*Pun în evidență renina în extractele renale și îi descriu proprietățile sale cele mai importante*
1899—1904 Abel; Takamine și Aldrich; Stolz	*Descoperirea, izolarea și sinteza adrenalinei*
1904 Theodore Janeway	*Folosește, pentru prima oară, termenii de hta „esențială" și „vasculopatie hipertensivă"*
1904 Leo Ambard și Eugene Beaujard	*Demonstrează experimental rolul ClNa în hta și recomandă dieta săracă în sare ca tratament hipotensiv (fapt confirmat ulterior de către Allen — 1922 — și Volhard — 1931)*
1905 Nikolai Korotkoff	*Introduce metoda auscultatorie (devenită astăzi cea mai larg utilizată în clinică) pentru determinarea presiunii arteriale sistolice și diastolice*
1904—1909 Recklinghausen; Pachon	*Dezvoltă metoda oscilometrică de măsurare a presiunii sanguine*
1908 Kato și Kotzenberg	*Arată posibilitatea producerii unei hta permanente și prin nefropatie unilaterală (de ex. hidronefroză)*
1911 E. Frank	*Definește noțiunea de hta „esențială"*
1914 Franz Volhard și Theodor Fahr	*Descriu hipertensiunea „malignă"*
1922 G. F. Lang	*Interpretează hta „esențială" ca o boală primitivă, autonomă, de origine neurogenă și propune termenul de „boală hipertensivă"*
1922 Marcel Labbé, G. Tinel și E. Doumer	*Redau tabloul clinic clasic al crizelor hipertensive din feocromocitom (Fränkel, încă din 1886, descrisese modificările vasculare din feocromocitom)*
1923 Franz Volhard	*Delimitează hta „roșie" de hta „palidă"*
1923 Masson și Martin	*Primul diagnostic ante-mortem de feocromocitom*
1924 Adson	*Recomandă ganglionectomia simpatică lombară bilaterală ca procedeu terapeutic chirurgical în hta es.*
1924—1931 Heinrich Hering, Eberhard Koch și Heinz Mies; Cornelius Heymans	*Descrierea funcției baroreceptorilor: sinusul carotidian și zona aortică*
1929 Erik Ask-Upmark	*Prima demonstrație anatomică a hta cauzată de o leziune renală unilaterală*
1932 Harvey Cushing	*Descrierea bolii care îi poartă numele (primele 12 cazuri)*
1933—1937 Kendall, Reichstein și Wintersteiner	*Lămurirea structurii chimice și sinteza dezoxicorticosteronului*
1934—1940 Grimson; R. H. Smithwick și Thompson	*Dezvoltarea operațiilor pe simpatic în tratamentul hipertensiunii severe*

Scanned with OKEN Scanner

1934 Harry Goldblatt	*După tentative anterioare (Hartwich; Chanutin) reușește să producă la câine, prin pensarea (constricția) uni- sau bilaterală a arterei renale, hta de durată. Remarcă asemănarea cu hta esențială umană*
1934 B. Houssay și J. C. Fasciolo	*Fac hipertensiv un câine prin grefă cervicală a unui rinichi ischemiat și conchid că hta „tip Goldblatt" este indusă prin mecanism umoral*
1937 A. M. Butler	*Prima vindecare prin nefrectomie a unei hta prin rinichi pielonefritic unilateral*
1938 George W. Pickering; M. Prinzmetal; C. Wilson și G. W. Pickering	*Lucrări experimentale care fundamentează patogeneza hta renale*
1939 Irvine H. Page	*Produce hta prin perinefrită (încapsularea rinichiului cu celofan)*
1939—1940 Irvine H. Page și col.; Braun-Ménéndez și col.	*Descoperă natura enzimatică a reninei care eliberează dintr-un substrat polipeptidul vasoactiv: angiotensina II*
1944 Crafoord C. și Nylin G.; Gross R. E. și Hufnagel	*Primele operații cu succes în coarctația de aortă*
1945 Goormaghtigh N.	*Structura aparatului juxtaglomerular și rolul său în hta*
1946 Acheson și Pereira	*Clorura de tetraetilamoniu, blocant ganglionar, se dovedește utilă în scăderea tensiunii arteriale: simpatectomie „chimică"; este începutul erei medicației antihipertensive actuale*
1949 I. H. Page	*Teoria „mozaicului" în patogenia hta*
1949 Vakil R. J.	*Introducerea alcaloizilor din Rauwolfia în tratamentul hta*
1952—1955 Luetscher; Simpson și Tait; Wettstein, Neher și Reichstein	*Descoperirea, lămurirea structurii chimice și sinteza aldosteronului*
1954—1957 Skeggs, Peart și Elliot; Schwyzer și col.; M. Bumpus și col.	*Lămurirea structurii angiotensinei* *Reușita sintezei angiotensinei*
1954 Jerome W. Conn	*Descrierea aldosteronismului primar la o femeie ce prezenta un adenom de corticosuprarenală*
1957 M. D. Armstrong, Mac Millan A. și Shaw K. N. F.	*Punerea în evidență în urină a principalului produs de catabolism a catecolaminelor: ac. vanilmandelic*
1958 F. Gross	*Emite ipoteza unei relații între renină-angiotensină și aldosteron*
1958 Novello și Sprague	*Descoperirea acțiunii hipotensive a salidiureticelor*
1958 Skeggs L. T.	*Descoperirea enzimei de conversiune*
1959—1961 J. Genest; J. H. Laragh; E. Davis	*Dovedesc că angiotensina II stimulează secreția de aldosteron*
1960 G. W. Pickering	*Hipertensiunea esențială este o deviație cantitativă de la normal, cu caracter ereditar poligenic*
1960 Oates J. A. și col.	*Introducerea lui alfa-metil-dopa în tratamentul hta*
1963 H. P. Dustan, I. H. Page și Poutasse	*Primele rezultate în tratamentul chirurgical al hta renovasculare*

Scanned with OKEN Scanner

1964 H. Goldblatt şi Deodhar S. H.	*Obţin antirenină şi discută efectele sale asupra hta renale experimentale*
1964—1967 R. Boucher; Brown J. J., Lever A. F şi Robertson J. I. S. ş. a.	*Dezvoltă metode de dozare a activităţii reninei în plasmă*
1967 J. B. Lee	*Evidenţiază rolul medulinei (PGA_2) în hipertensiunea arterială*
1966 W. Hoefke şi W. Kobinger	*Introducerea clonidinei în tratamentul medicamentos al hta*
1969 E. D. Freis ş. a.	*Dovada că medicaţia antihipertensivă, aplicată corect, reduce complicaţiile şi măreşte longevitatea (formele maligne, severe sau medii)*
1966—1969 E. Haber şi L. Page; Goodfriend; Peart; Catt; Vallotton ş.a.	*Introducerea şi dezvoltarea metodelor radioimunologice de dozare a reninei şi angiotensinei în plasmă*
1967 P. W. Robertson; I. Kihara	*Primele cazuri de tumori secretante de renină (reninoame)*

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A HIPERTENSIUNII ARTERIALE SECUNDARE

Constantin I. Negoiță

Se definesc ca secundare, acele forme de hta în care „cauza declanșatoare, adeseori unică, este dovedită sau cel puțin bănuită“ (1).

Întrucît creșterea tensiunii arteriale este un sindrom (2, 3, 4, 5) cu etiologie și patologie variată, însă cu unele trăsături comune (tablou clinic general, răsunetul visceral, evoluția), iar hta esențială nu posedă nici un singur criteriu pozitiv propriu (1), patognomonic, rezultă că diagnosticul se va emite doar după eliminarea formelor de hta secundară. De aceea, este de la sine înțeles, că în acest capitol vom discuta numai acele clasificări ale hta care au la bază criteriul cauzal, etiologic. Pickering G. (6) denumește clasificarea etiologică drept „verticală“ (după afecțiunea care a determinat creșterea tensională) și care întretaie în unghi drept clasificarea „orizontală“ (după gradul de severitate al hta).

Este știut însă că o clasificare care să corespundă tuturor exigențelor este foarte dificilă (7). După o scurtă retrospectivă a unora din clasificările etiologice din trecut, vom prezenta și discuta mai pe larg cîteva din actualele clasificări. O mențiune se impune: o comparație strictă între vechile clasificări și cele prezente nu poate fi făcută, fără a ține seama de progresele în mecanismele patogenetice ale hta din ultimii 30 ani, cu descrierea unor noi forme clinice de hta secundară.

Cînd, în 1911, Frank E. (8) a emis termenul de hta „esențială“, el o diferența de vechea noțiune de „brightism“, adică acele afecțiuni renale însoțite de hta. Un punct de vedere apropiat exprima Volhard Franz în 1923 (9), cînd contrapunea hta „roșie“ (esențială) celei „palide“ (renale), un mod de gîndire care se oglindește și în cartea lui Fishberg din 1939, „Hypertension and Nephritis“ (10).

În 1949, Page I. H. și Corcoran (cit. 8), pun de fapt temelia clasificărilor clinice actuale ale hta, deosebind, pe baza considerentelor patogenetice, 5 forme de hta ; clasificarea lui Wollheim și Moeller (1960) (11), urmînd aceeași cale, vorbește de șase grupe (tabelul 1).

Miasnicov A. L. (12, 13), în concordanță cu concepția lui Lang G. F., diferența două mari grupe: 1) „boala hipertonică“ (hta es.), cauzată de tulburări primare în reglarea cortico-subcorticală a centrilor vasomotori, consecutiv tulburărilor în activitatea nervoasă superioară și 2) hta „simptomatice“, de cauză cunoscută : renale, endocrine, hemodinamice și în cursul unor afecțiuni organice ale sistemului nervos central (tabelul 2).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1

Împărțirea hta după Page și Corcoran (1949)		Împărțirea hta după Wollheim și Moeller (1960)
Renală	Afecțiuni vasculare Afecțiuni parenchimatoase Afecțiuni ale țesutului perinefretic Afecțiuni ale ureterelor	A) Hta esențială B) Hta renală C) Hta hormonală D) Hta neurogenă E) Hta din toxicoza gravidică F) Hta prin tulburări ale dinamicii circulatorii
Cerebrală		
Cardiovasculară		
Endocrină		
Necunoscută		

Tabel 2

Clasificarea hta după Miasnicov

1. **Hipertensiuni simptomatice**
   a) Hta renală
   b) Hta endocrină
   c) Hta hemodinamică
   d) Hta din boli organice ale sistemului nervos central
2. **Boala hipertonică (= Hta esențială)**

Pickering G. (1968) (6), după ce împarte hta secundare în sistolice și sistolo-diastolice, face și o clasificare după frecvență, notîndu-le cu „rar", „obișnuit" și „foarte obișnuit" (tabel 3).

Tabel 3

Clasificarea hipertensiunii arteriale după frecvență

1. **Foarte obișnuit :**
   hta esențială
2. **Obișnuit :**
   glomerulonefrita (mai ales tip I Ellis)
   pielonefrita
   nefrita interstițială analgezică
   stenoza arterei renale
   toxemia gravidică
   pseudo-Conn (prin contraceptive orale, laxative ce conțin acid glicirhizinic)
3. **Rar :**
   coarctația aortei
   rinichiul polichistic
   atingeri renale în colagenoze
   sindromul Cushing
   sindromul Conn

după Pickering G. W., în Hipertension, edit. J. și A. Churchill, Londra, 1970, p. 54.

În stilul său propriu de exprimare, Pickering observă : „afirmația lui Conn că aldosteronismul reprezintă 20% din cazurile de hta esențială îmi amintește de o afirmație similară a lui Thomas Lewis, făcută odinioară, cu privire la coarctația de aortă".

Bock K. D. (1969) (1) integrează sub denumirea de hta secundară doar hta renală şi cea endocrină (tabelul 4). El face totuşi observaţia că relaţia de cauzalitate nu este întotdeauna clar dovedită, ca de ex. stenoze ale arterei renale sau adenoame corticosuprarenale pot fi uneori urmarea unei hta esenţiale (primare). Nici înlăturarea chirurgicală a cauzei bănuite nu aduce (ex. juvantibus) o dovadă întotdeauna certă, spune Bock.

Tabel 4

Grupa I

Clasificarea hipertensiunii arteriale cronice după cauză

A) Primară (esenţială)

B) Secundară

1. Hta din *nefropatii* (= hta renală)
   - a) în glomerulonefrita cr.
   - b) în pielonefrita cr.
   - c) în nefrita interstiţială cr.
   - d) în glomerulosclerozа intercapilară
   - e) în stenoza de arteră renală şi infarctul renal (hta renovasculară)
   - f) în boli vasculare inflamatorii ale rinichilor (poliarterita nodoasă, lupus eritematos, sclerodermie, endangiitis obliterans)
   - g) în rinichiul amiloid şi din paraproteinemii
   - h) în tuberculoza renală
   - i) în tumori renale
   - k) în malformaţii (rinichi polichistic, chişti renali, distopii, angioame, rinichi mic hipogenetic etc.)
   - l) în obstacole în scurgerea urinii
   - m) în alte nefropatii
2. Hta din *bolile glandelor cu secreţie internă* (= hta condiţionată endocrin)
   - a) hta adrenocorticală (Morbus Cushing, Morbus Conn, forme particulare ale sindromului adrenogenital)
   - b) feocromocitom
   - c) hta din acromegalie
3. *Stenoza istmului aortei*

după Bock K. D., în Hochdruck, edit. G. Thieme — Stuttgart, 1969, p. 18.

O a doua grupă după Bock (tabelul 5) o reprezintă creşterile pasagere ale tensiunii arteriale. Dar unele afecţiuni din această grupă pot trece în grupa

Tabel 5

Grupa II

Cauze de creştere pasageră a tensiunii arteriale

1. emoţii
2. glomerulonefrita difuză acută
3. afecţiuni ale sistemului nervos (hipertensiune intracraniană, encefalită, tumori, polinevrită, poliradiculită, poliomielită ş.a.)
4. porfirie acută intermitentă
5. infecţii
6. gestoze „adevărate"
7. intoxicaţii acute (thaliu, plumb, CO)

după Bock K. D., în Hochdruck, edit. G. Thieme-Stuttgart, 1969, p. 20.

Scanned with OKEN Scanner

I, cum ar fi cazul glomerulonefritei difuze acute sau al hta din gestozele „adevărate“ (în hta postnefritică sau hta recurentă posttoxemică).

În sfîrșit, a treia grupă (tabelul 6) este alcătuită din hta sistolice și/sau diastolice, legată de modificările morfologice sau tulburările funcționale ale inimii și arterelor mari. Prezența stenozei istmului aortei atît în grupa I cît și în grupa III este motivată de Bock prin poziția sa specială ; prin hta regională, în jumătatea superioară a corpului, ea produce aceleași leziuni viscerale ca orișice hta cronică (grupa I) ; totodată însă, ea constituie o modificare morfologică a aortei (grupa III).

Tabel 6

Grupa III

Cauzele creșterilor simptomatice ale tensiunii arteriale sistolice sau/și diastolice în modificări morfologice și tulburări funcționale ale inimii și arterelor mari

1. stenoza istmului aortei (vezi și tabel 4)
2. hipertireoză
3. bradicardie mare (ex. bloc a-v gr III)
4. insuficiența aortică
5. pierderea elasticității arterelor mari („hta de elasticitate“, „hta vîrstnicilor“, hta arteriosclerotică)

după Bock K. D., în Hochdruck. edit. G. Thieme — Stuttgart, 1969, p. 20,

O clasificare atotcuprinzătoare este cea propusă de Engelman și Braunwald (14) (tabelul 7) care, ca și Pickering, deosebesc hta sistolice și sisto-diastolice. Ei apreciază că în special în forma endocrină (mai curînd decît în cea renală), relația etiologică în dezvoltarea hta apare mai clară.

Tabel 7

Clasificarea hipertensiunii arteriale

I. Hipertensiune sistolică cu amplitudinea pulsului mărită

A) Scăderea complianței aortice (arteriosclerosis)

B) Volum sistolic sau debit cardiac mărit

1. Fistulă arteriovenoasă
2. Tirotoxicoză
3. Sindrom hiperkinetic
4. Febră
5. Psihogenic
6. Insuficiență aortică
7. Canal arterial deschis

II. Hipertensiune sistolică și diastolică (rezistența vasculară periferică mărită)

A) Renală

1. Pielonefrită cronică
2. Glomerulonefrită acută și cronică
3. Rinichi polichistic
4. Alte nefropatii severe (nefroscleroză arteriolară, nefropatie diabetică, etc)

Scanned with OKEN Scanner

B) Endocrină

1. Acromegalie
2. Hiperfuncție adrenocorticală
   a) Boala și sindromul Cushing
   b) Hiperaldosteronismul primar
   c) Sindroame adrenogenitale congenitale sau familiale (deficite în 17-α-hidroxilază, 11-β-hidroxilază)
3. Feocromocitom

C) Neurogenă

1. Psihogenă
2. „Sindrom diencefalic"
3. Disautonomia familială (Riley-Day)
4. Poliomielită (bulbară)
5. Polinevrită (porfirie acută, intoxicație cu plumb)
6. Presiune intracraniană crescută (acută)
7. Secțiunea măduvei spinării

D) Varia

1. Coarctația de aortă
2. Volum intravascular crescut (perfuzii excesive)
3. Poliarterită nodoasă

E) Etiologie necunoscută

1. Hta esențială (90% din toate cazurile de hta)
2. Toxemie gravidică
3. Porfirie acută intermitentă

după Engelman K și Braunwald E.
din Harrison's Principles of Internal Medicine, 1970, p. 226.

În sfîrșit, tot în 1970, Merill J. P., recomandă o clasificare mai aparte, după criteriul „curabilității" (tabelul 8), pe care autorul o socoate „posibil mai importantă ca alte clasificări menționate deja". Merill afirmă: „medicul confruntat cu problema hta trebuie mai întîi să gîndească la acele situații în care hta poate fi asociată cu o leziune specifică, ce poate fi înlăturată prin tratament specific". Si mai departe: „oportunitatea de a „vindeca" hta trebuie să fie cercetată cu răbdare la orice hipertensiv" (15).

Tabel 8

Hipertensiuni curabile

Numai sistolice	Hta sistolico-diastolică
Tirotoxicoza	Tumoră cerebrală
Fistula arteriovenoasă	Hta renală unilaterală
Anemia	Hiperfuncție cortico-suprarenaliană
	Aldosteronism primar
	Sindrom Cushing
	Feocromocitom
	Tumori hipofizare
	Coarctația aortei
	Creșterea volumului intravascular
	Eclampsia
	Policitemia

după Merill J. P., în Harrison's Principles of Internal Medicine, 1970, p. 1255.

Scanned with OKEN Scanner

În expunerea subiectului cărții, noi vom aborda pe rînd hta renală, endocrină, cardiovasculară și din unele boli nervoase. La diversele forme de hta secundară vom prezenta clasificări detaliate, unele personale.

BIBLIOGRAFIE

1 Bock K.D.: *Hochdruck* ; edit. G. Thieme, Stuttgart, 1969, p. 18.
2 Păunescu - Podeanu A.: *Probleme de diagnostic în boala hipertensivă* ; Med. Int. (București), 15 : 547, 1963.
3 Hirsch W., Gaumitz E.: *Syndrom Hypertonie* ; Med. Klinik, 64 : 706, 1969.
4 Renner D.: *Die Diagnostik der arteriellen Hypertonie* ; Münch. med. Wschr., 112 : 1857, 1970.
5 Cottier P.: *Abklärungsgang bei Hypertonie* ; Praxis, 63 : 605, 1974.
6 Pickering G.: *Hypertension* ; edit. J. și A. Churchill, 1970, p. 54.
7 Fellmann H.: *Die kardiovaskuläre Hypertonie* ; Praxis, 63 : 584, 1974.
8 Teichmann G.: *Zur klinischen Einteilung und Klassifikation der Hypertonie*; Dtsch. Gesundheitswesen, 17 : 1 712, 1962.
9 Volhard Fr.: *Bolile de rinichi și hipertensiunea arterială* ; Edit. de stat pentru literatura medicală, București, 1948, p. 53 și 209.
10 Fihsberg A.M.: *Hypertension and Nephritis*, edit. Lea și Febiger, Philadelphia, 1939.
11 Wollheim E., Moeller J.: *Hypertonie —Hypotonie*, în Handbuch der inneren Medizin (red. v. Bergmann, Frey și Schwiegk), vol. 9/partea 5, p. 32.
12 Miasnikov A. L.: *Hypertoniekrankheit*, Berlin, Volk und Gesundheit, 1961.
13 Moga A. (red): *Hipertensiunea arterială și arterioscleroza* ; Edit. medicală, București, 1970.
14 Engelman K., Braunwald E. : *Elevation of arterial pressure*, în Harrison's Principles of Internal Medicine, edit. McGraw-Hill Book, New York, 1970, p. 225.
15 Merrill J. P. *Hypertensive vascular disease*, în Harrison's Principles of Internal Medicine, edit. McGraw-Hill Book, New York, 1970, p. 1 252.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL II

EPIDEMIOLOGIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE SECUNDARE

Constantin I. Negoiță
George Georgescu

Epidemiologia hta în general se lovește de o serie de dificultăți : delimitarea, încă discutabilă, a „normotensivității" ; variabilitatea tensiunii arteriale la același individ cu prilejul diferitelor măsurători ; erori în măsurarea tensiunii arteriale (aparat, examinator) ; evoluția, o lungă perioadă de timp, asimptomatică a bolii ș. a. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

În realitate, anchetele epidemiologice s-au referit la răspîndirea hta (incidență, prevalență) în populație, căutînd să stabilească unele corelații în funcție de vîrstă, sex, grupare etnică, anumiți parametri biologici (colesterolul, glucoza, ac. uric ș. a. în sînge) (8, 9, 10), precum și raportul dintre factorul ereditar (aglomerarea familială) și cel de mediu : felul alimentației (aport caloric, consum de sare, duritatea apei și conținut în oligoelemente etc.), profesiunea, stress-ul phisic, alți factori sociali etc. (11, 12, 13, 14, 15).

Este interesant de amintit de la început deosebirea care se face de către Schaeffer H. (1972) (cit. 16) între „*factori de risc*", caracterizați printr-un risc ridicat de îmbolnăvire, care intervin în însuși mecanismul patogenetic al bolii și „*indicatori de risc*", reprezentați printr-un risc prezent, dar fără vreo legătură cauzală certă cu boala respectivă. Astfel de ex., ne putem întreba dacă faptul că hta se întîlnește mai frecvent la supraponderali (obezi) (17, 18) ca la normoponderali, reprezintă un factor sau indicator de risc pentru hta ? Sau poate fi renina interpretată ca un factor sau indicator de risc, atît timp cît cercetările lui Brunner H. R. și col. (1973) (19) certifică o corelație între nivelul plasmatic al reninei și incidența accidentelor coronariene sau cerebrovasculare (tabelui 1), constatare pe care Stroobandt R. și col. (20) o neagă. Socotim că mulți dintre ceea ce numim drept „factori de risc" ai hta, pe baza anchetelor epidemiologice sînt doar „indicatori de risc" (tabelul 2).

În afara acestor considerente, trebuie să avem în vedere că toate cercetările epidemiologice aveau ca obiect hta ca *sindrom*, deci hta esențială (primară) în primul rînd (circa 4/5 din cazurile de hta), a cărei cauză și patogeneză este încă necunoscută. Este vorba deci de o epidemiologie „*descriptivă*" (7) și nicidecum de o epidemiologie „*analitică*", care tinde la descoperirea cauzelor prin anchete prospective sau retrospective, verticale sau longitudinale.

Totuși, din cercetările de epidemiologie descriptivă în hta s-au putut trage concluzii deosebit de valoroase (2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 13, 14) :

Tabel 1

Subgrupele reninei la hipertensivi — caracteristici epidemiologice și fiziologice

Activitatea reninei	Prevalența în hta es. (%)	Vîrsta medie (ani)	Tensiunea diastolică (mm Hg)	Incidența crizelor cardiace și apoplexiei (%)
Joasă	27	46,5±11,3	104,9±14,2	0
Normală	57	37,5±12,0	103,5±16,9	11
Înaltă	16	43,1± 9,8	124,0±19,9	14

+ media
± deviația standard

după Brunner H.R. și col., 1973

Tabel 2

Indicatorii de risc ai hipertensiunii arteriale

Sexul: mai gravă la bărbați
Vîrsta: sub 40 ani
Obezitatea: gradul 2 sau peste
Consum de cafea: peste 3 cești pe zi
Stress-ul psihic; prezent
Bacteriuria: persistentă
Nivelul tensiunii diastolice: peste 115 mmHg
Consum de medicamente: laxative (glicirhizină), contraceptive orale, IMAO
Renina: crescută sau medie

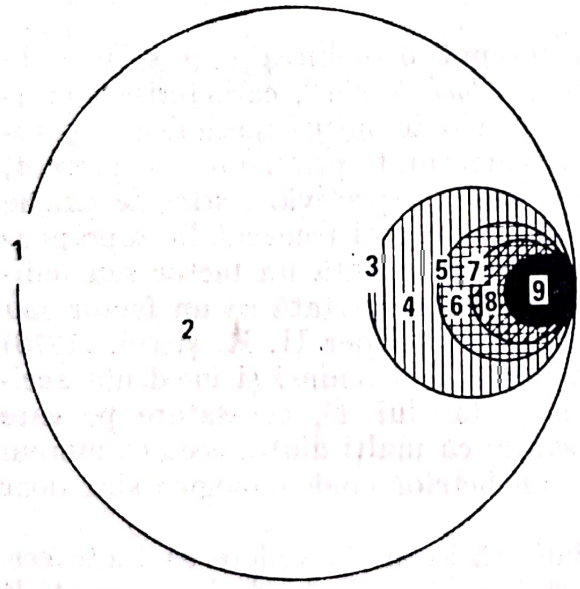


Fig. 1. Hipertensiunea arterială în colectivitate

1. Ansamblul colectivității; 2. Subiecți normotensivi; 3. Subiecți hipertensivi; 4. Hta nediagnosticată; 5. Hta diagnosticată; 6. Hta diagnosticată, dar netratată; 7. Hta diagnosticată și tratată 8. Hta insuficient tratată; 9. Hta corect tratată
Suprafețele sînt proporționale cu observațiile făcute în cursul a mai multor studii pe un recensămînt exhaustiv, după Chronique O.M.S., 28: 130, 1974.

— marea răspîndire a bolii în populația adultă (circa 15—20%);

— doar 1/2—1/3 din cazurile de hta sînt cunoscute (lungă evoluție asimptomatică), 1/4 tratate medical și doar 1/8 corect (fig. 1) (21);

— nivelul tensiunii arteriale, sistolice și diastolice decide prognosticul și frecvența, gravitatea complicațiilor;

— un tratament medicamentos, precoce și corect aplicat, prelungește longevitatea hipertensivilor și reduce frecvența complicațiilor, cel puțin pentru formele malignă, severă sau medie.

Pentru o abordare analitică a hta se pretează mult mai bine hta secundară. Cum însă descoperirea cauzei unei hta secundare implică un examen clinic complet și investigații multiple, tehnici dificile și uneori de înaltă calificare, anchetele epidemiologice obișnuite în populație nu pot servi în acest sens, întrucît ele cuprind mari

colectivități, analizate însă cu procedee de diagnostic limitate, nedureroase, acceptabile de masa mare a populației (majoritatea sănătoasă) (7).

Dată fiind tema noastră, epidemiologia hta secundare, datele pe care ne vom baza sînt numai clinice, culese din diverse spitale, ceea ce, în lumina definiției epidemiologice („studiul răspîndirii bolilor în populație în raport cu factorii de mediu și modul de viață") (11), apare drept criticabil. Într-adevăr (7):

— este vorba de statistici (mai extinse sau mai restrînse) pe bolnavi cu manifestări clinice evidente (sau cu sechele) ale hta; deci toate cazurile asimptomatice lipsesc;

— în genere, este vorba de un material clinic prealabil selectat;

— informațiile cu privire la factorii de mediu și modul de viață sînt reduse, parcelare;

— colectivitatea din care provine pacientul nu este cunoscută.

În special două elemente: 1) gradul de selecție a cazurilor, dependent de felul serviciului și 2) gradul analizei etiologice, în raport cu posibilitățile materiale de dotare și competența cadrelor, explică suficient unele diferențe ce se constată între diversele statistici publicate, privitor atît la raportul între hta es. și hta secundară, cît și la repartiția procentuală a diferitelor forme de hta secundară.

Acceptînd criticile menționate, nu putem totuși a nu sublinia importanța epidemiologiei analitice, vizînd depistarea factorilor etiologici ai hta, în vederea unui diagnostic corect și precoce care, în condițiile hta secundare, nu rareori oferă șanse de vindecare. Din cunoașterea cauzelor hta secundare rezultă și posibilitățile de profilaxie, redate succint în tabelul 3.

Tabel 3

Măsuri profilactice în hipertensiunea secundară

Glomerulonefrite	Tratament intens și corect al oricăror infecții streptococice: angine, rinofaringite, scarlatină
Pielonefrite	Tratament intens al infecțiilor urinare
Nefropatia analgezică	Oprirea abuzului de fenacetină și alte analgezice
Nefropatia obstructivă	Depistarea la timp a obstacolului (reperului anatomic) și înlăturarea sa
Hipertensiunea de sarcină	Dietă hiposodată, repaus și, eventual, salidiuretice pentru următoarele gravide: a) cu leziuni anterioare — glomerulonefrite, pielonefrite, hipertensiune esențială b) acelea care au prezentat hta la sarcinile anterioare
Hipertensiunea medicamentoasă	Controlul tensiunii arteriale periodic, oprirea medicației (contraceptive, laxative) în cazul creșterilor tensionale
Malformații reno-urinare	Sfatul genetic

A opune cercetarea clinică celei epidemiologice — așa cum unii încearcă a o face — nu ni se pare logic, căci de fapt ele se completează în mod fericit; experiența clinică studiază cazul particular, iar experiența epide-

miologică, fenomenul general. Și datele de epidemiologie experimentală pot fi de asemenea (în anumite limite) transpuse în patologia hta umane.

Considerentele care urmează, cu privire la epidemiologia hta secundare, se bazează pe o anchetă etiologică personală pe 1489 hipertensivi și pe datele culese din literatura medicală. Cei 1489 hipertensivi reprezintă 5% din totalul de 28.388 bolnavi spitalizați în perioada respectivă (1960—1970). Au fost considerați ca hipertensivi numai acei bolnavi care în a treia zi de spitalizare și fără nici o medicație îndeplineau criteriile O.M.S. : tensiunea arterială ⩾ 160/95 mm Hg (6,22).

Un prim fapt care se impune este raportul dintre hta es. și cea secundară. În statistica proprie el se cifrează la 511 cazuri de hta secundară (34%); dacă însă avem în considerație lotul mare al hta sistolice (a vîrstnicilor), procentul scade la 18,3% (fig. 2). Pentru a oferi cititorului o privire sintetică asupra acestui aspect reproducem, în ordine cronologică, un

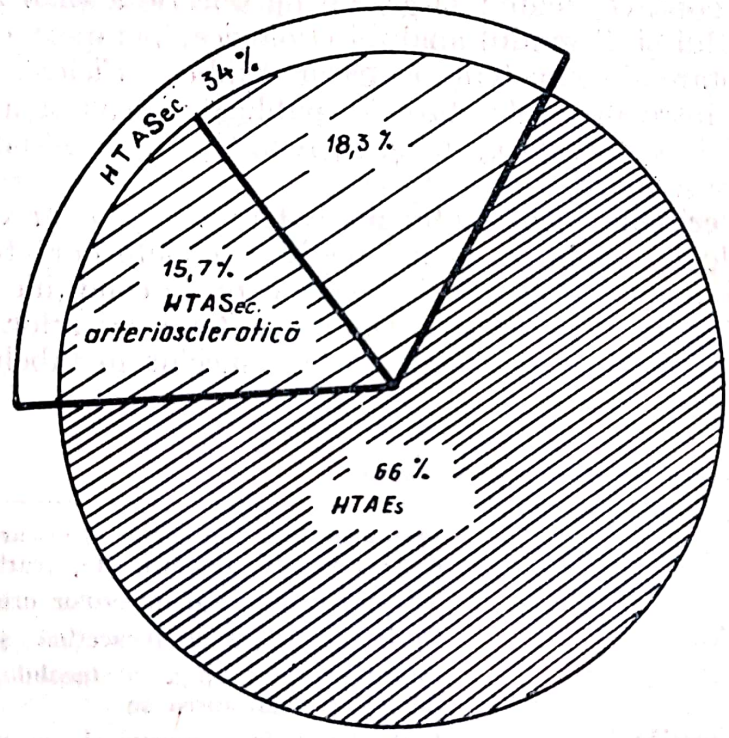
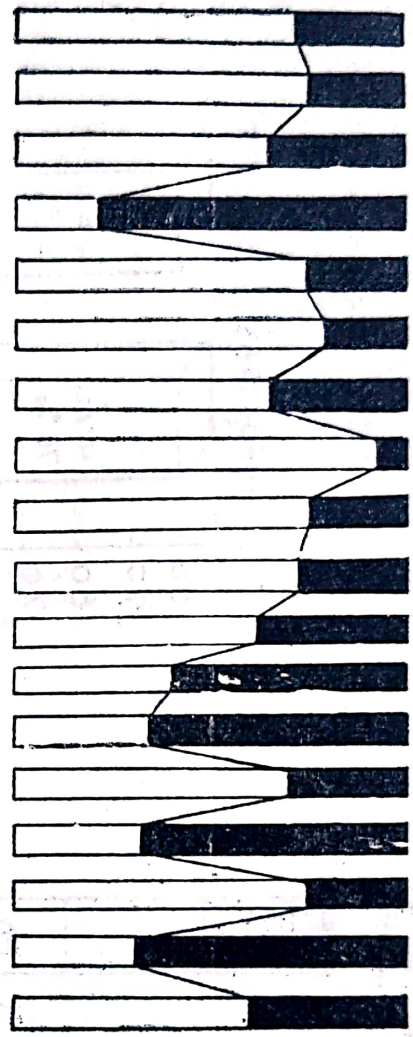


Fig. 2. **Raportul hta es/hta sec. în statistica proprie, pe 1489 hipertensivi (1970)**

număr de 18 statistici (fig. 3) (6, 23, 24). Se constată că acest raport oscilează între următoarele limite : hta es./hta sec. = 90/10 — 35/65. Sînt de menționat două fapte : 1) studiul lui Robertson P. W. și col. (cit. 24) este efectuat pe tineri din forțele armate engleze (24), suficient pentru a ne lămuri cea mai mare frecvență a hta secundare din toate statisticele (65%); 2) statistica Clinicii universitare din Münster, efectuată în diferite perioade și pe un lot de 7 659 bolnavi (fig. 4), scoate în evidență o creștere progresivă a numărului de hta secundare de la 19,1 la 54,5% (23), modificare pe care autorii o pun pe seama îmbunătățirii posibilităților de diagnostic și

	Anul	Nr. cazuri	HTAEs %	HTASec %
Holtmeier,Heilmeyer	1937/56	—	76,3	23,7
Losse, Hinse	1942/55	3 340	80,3	19,7
Poutasse	1961	617	72	28
Robertson	1960/62	121	35	65
Stefanini *	1964	200	82	18
Bock	1964/65	1 106	83	17
Kennedy	1965	750	72,6	27,4
Warembourg	1966	678	96,5	3,5
Bernsmeier	1967	5 000	79,9	20,1
Maxwell	1967	180	78	22
Breckenridge	1967	229	68	32
Bjork, Hood	1967	685	51	49
Lovis	1964/67	1 193	45,5	54,5
Dallochio	1965/68	500	76	24
Hillstadt	1968	301	45	55
Niculescu	1970	300	80	20
Bon Song Ooi	1970	127	43	57
Negoiță, Georgescu	1960/70	1 489	66	34



* fără glomerulonefrite

Fig. 3. Frecvența hipertensiunii arteriale secundare în diverse statistici.

descoperirii unor noi forme de hta de cauză cunoscută. O observație identică rezultă și din studiul nostru, iar rolul perfecționării investigațiilor în creșterea frecvenței hta secundare îl ilustrăm elocvent cu următorul exemplu (fig. 5) : creșterea utilizării urografiei intravenoase de la 8,5% din bolnavii hipertensivi pentru perioada 1960—1965 la 20% între 1966—1970, se corelează direct cu sporirea procentului de hta secundare de la 24% la 45% respectiv.

Al doilea fapt evident este frecvența hta secundare în raport cu vîrsta : 54% la hipertensivii sub 40 ani și 32% la hipertensivii peste această vîrstă (fig. 6 a și 6b). Este o confirmare a unei observații asupra căreia a insistat

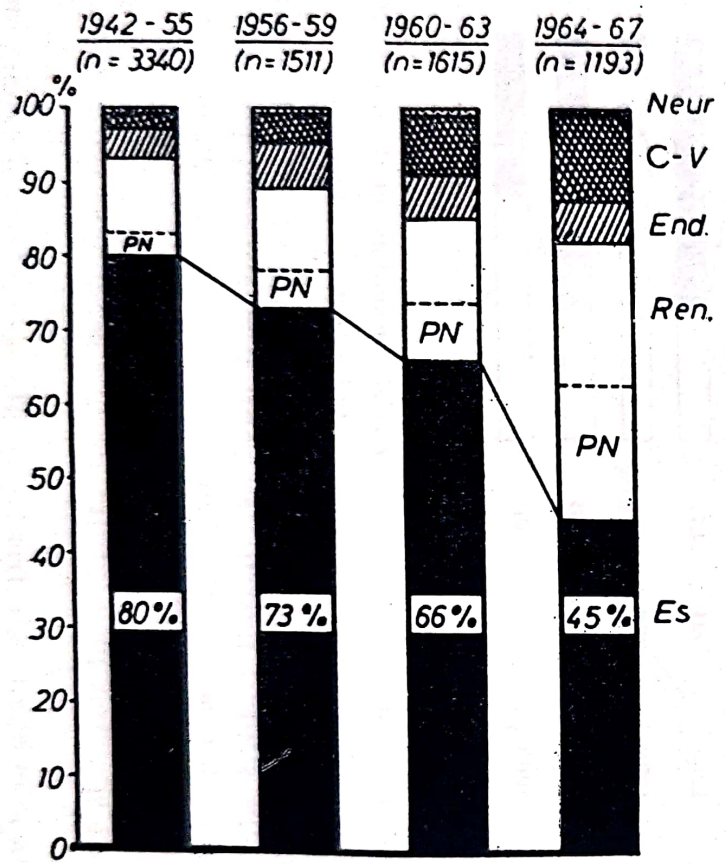


Fig. 4 Frecvența (%) diferitelor forme de hipertensiune arterială la 7659 bolnavi ai Clinicii medicale din Münster (PN = pielonefrită)

după Losse H., 1969

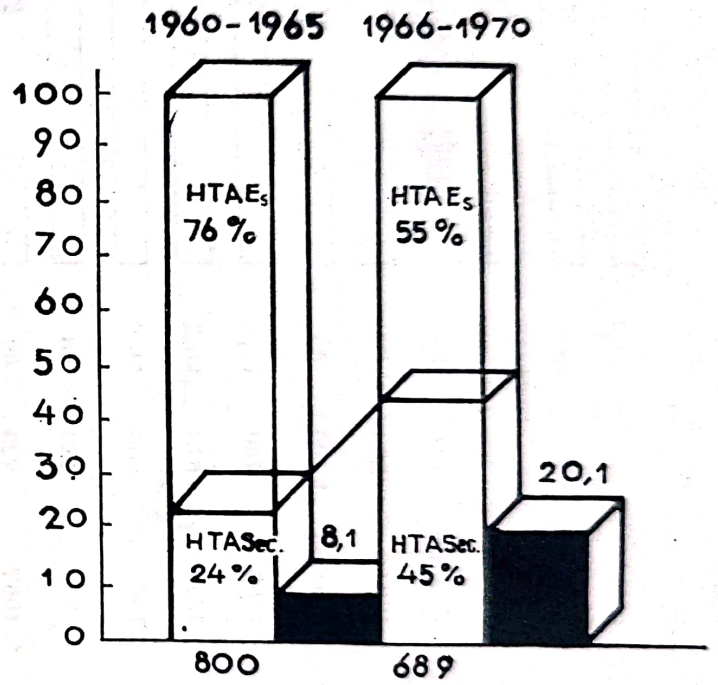
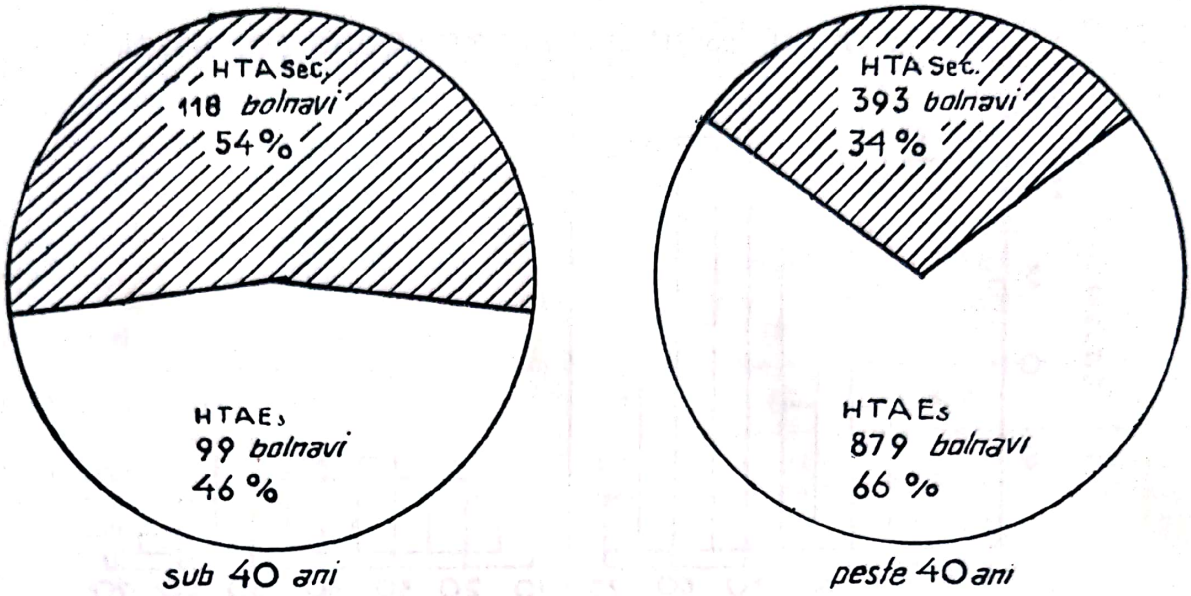
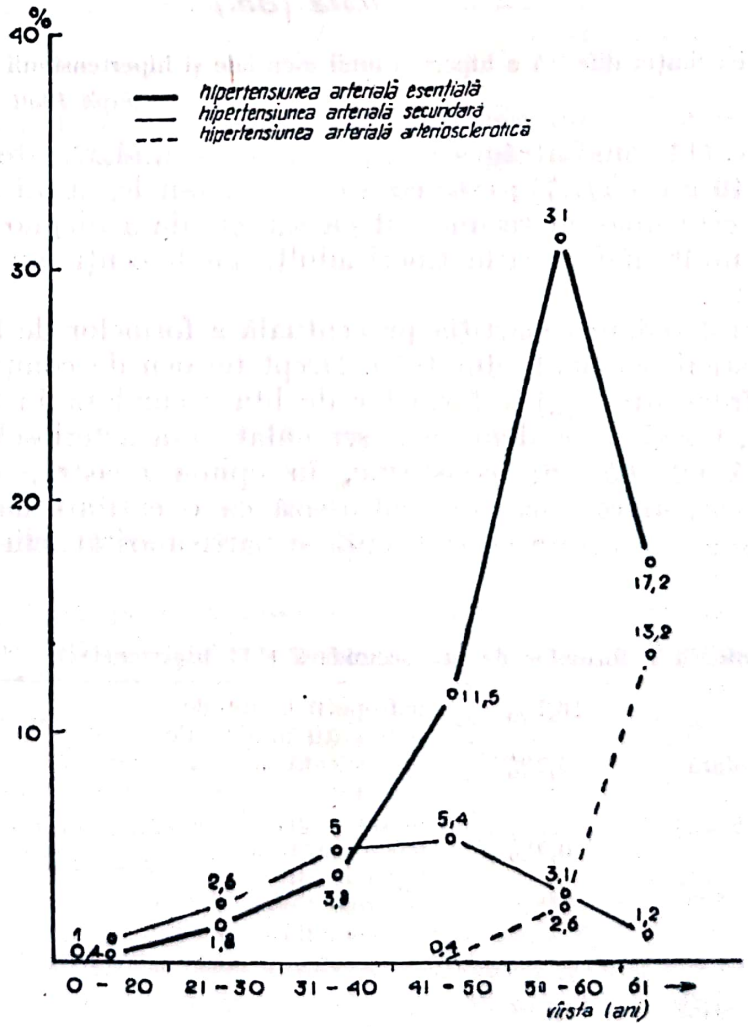


Fig. 5. Creșterea utilizării UIV și procentul hipertensiunii secundare în 2 perioade: 1960—1965 și 1966—1970. Statistica proprie, 1970



a



b

Fig. 6 a și b Frecvența hipertensiunii secundare față de cea esențială în raport cu vîrsta. Statistica proprie, 1970.

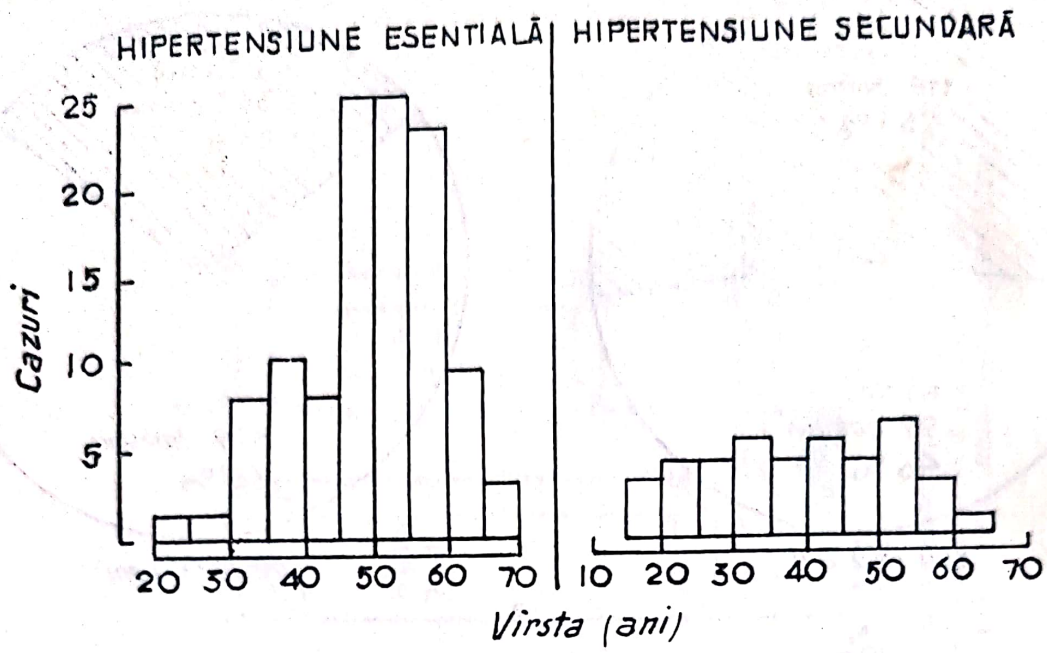


Fig. 7 Distribuția diferită a hipertensiunii esențiale și hipertensiunii secundare *(după Platt R., 1967)*

inițial Platt R. (11) cînd atrăgea atenția că hta secundară este mult mai des întîlnită sub 40 ani (fig. 7); este ceea ce s-a numit legea lui Platt („Platt's law"). Astăzi este unanim recunoscut că șansele de a diagnostica o hta secundară sînt mult mai mari la tineri adulți, adolescenți sau copii (hta așazisă „juvenilă").

În tabelul 4 redăm repartiția procentuală a formelor de hta secundară, conform statisticii personale din 1970. Drept termen de comparație, tabelul 5 ilustrează frecvența (%) a formelor de hta secundară în 6 clinici.

În sfîrșit, un alt fapt demn a fi semnalat: hta arteriosclerotică a persoanelor după 60—65 ani constituie, în opinia noastră, o formă aparte de hta cardiovasculară care se conturează ca o entitate nozologică (6, 7, 25) demnă de a fi reținută ca frecvență și particularități clinice și terapeu-

Tabel 4

Repartiția procentuală a formelor de hta secundară (511 hipertensivi)

HTA renală	13,7%	nefropatii bilaterale	8,9 %
		nefropatii unilaterale	4,8 %
HTA cardiovasculară	3,7%	insuficiență aortică	2,3 %
		coarctatio aortae	0,7 %
		bloc a-v gr. III	0,7 %
HTA endocrină	0,9%	feocromocitom	0,4 %
		hipertiroidie	0,3 %
		sindrom Conn	0,13%
		sindrom Cushing	0,07%
Total HTA arteriosclerotică	18,3%+ 15,7%		
Total general	34,0%		

Tabel 5

Frecvența (%) formelor etiologice de hipertensiune arterială în diferite clinici.

Autorii	Bernsmeier	Bock	Holtmeier Heilmayer	Robertson	Policlinica universitară din Münster	Dallochio
Anul	1967	1964/65	1937/56	1960/62	1964/67	1970
Nr. cazuri	5000	1106	—	121	1193	500
HTA esențială %	79,9	83	76,3	35	45,5	76
HTA secundară %	20,1	17	23,7	65	54,5	24
renală	14,0	16,5	19,8	59	37,47	15
endocrină	3,5	0,5	—	3—4	5,95	3
cardiovasculară	2,0	—	—	1—2	10,89	5
neurogenă	0,6	—	—	—	0,17	—

după Losse H., 1969, modificat

tice. Ea reprezintă (delimitînd-o după criteriile lui Conway) un procent de 15,7% din totalul hipertensivilor noștri (fig. 6 b și tabelul 4). Adăugînd-o la totalul hta secundare (renale, cardiovasculare și endocrine) — 18,3% — cifra globală a hta secundare urcă la 34,0%.

BIBLIOGRAFIE

1 Moeller J.: *Epidemiologie der essentiellen Hypertonie*; Med. Klin., 65: 811, 1970.

2 Jouve A., Prud'Homme F., Sommer A.: *Introduction aux problèmes épidémiologiques*; Premier symposium national — Hypertension artérielle, Cannes, 1960, p. 15.

3 Beaufils P.: *L'abord épidémiologique de l'hypertension artérielle*; Coeur et Méd. Int., 10: 403, 1971.

4 Wolf L. M.: *Epidémiologie de l'hypertension artérielle*; Lille Méd., 18: 13, 1973.

5 Mulli J. C., Weber I., Fabre J.: *Epidémiologie de l'hypertension*; Schw. med. Wschr., 103: 1663, 1973.

6 Negoiță C.: *Epidemiologia hipertensiunii arteriale*; raport la Consfătuirea cu tema: Epidemiologia bolilor cardiovasculare, Botoșani, 27 oct. 1972.

7 Schär M.: *Epidemiologie der Hypertonie.* Praxis; 63: 19, 1974.

8 Claude J. R.: *Les relations entre la pression artérielle et divers paramètres biologiques du sérum*; Rev. Prat., 22: 2 573, 1972.

9 Freis E. D.: *Age, race, sex and other indices of risk in hypertension*; în Hypertension Manual (red. Laragh J. H.), edit. Yorke Medical Books, 1974, p. 31.

10 Lew E. A.: *High blood pressure, other risk factors and longivity the insurance viewpoint*; în Hypertension Manual (red. Laragh J. H.), edit. Yorke Medical Books, 1974, p. 43.

11 Stamler J., Stamler R., Pullman T. N. (red.): *The Epidemiology of hypertension*; edit. Grune and Stratton, New York și Londra, 1967.

Scanned with OKEN Scanner

12 Pflanz M.: *Epidemiologie des normalen Blutdrucks*; în Arterielle Hypertension (red. Heintz și Losse), Edit. G. Thieme, Stuttgart, 1969, p. 54.
12 bis. Pflanz M.: *Essentielle Hypertonie — Epidemiologie, Soziologie*; Idem, p. 163.
13 Moga A., Orha I.: *Rolul factorilor genetici și de mediu în determinismul aterosclerozei și a hipertensiunii arteriale esențiale*; Stud. cercet. med. int. (Cluj), 9: 211, 1968.
14 Moga A., Cucuianu M., Orha I.: *Hipertensiunea arterială și ateroscleroza*; Edit. Medicală (București), 1970.
15 Wilber A. J., Barrow G. J.: *Hypertension — a community problem*; Amer. J. Med., 52: 653, 1972.
16 Bock K. D.: *Hypertonie als Risikofactor*; Internist, 15: 129, 1974.
17 Azérad E.: *Obésité et hypertension artérielle*; Premier symposium national — Hypertension artérielle, Cannes, 1970, p. 63.
18 Lellouch J., Tran M. H.: *Pression artérielle et obésité*; Rev. Prat., 22: 2 541, 1972.
19 Brunner R. H., Searley J. E., Laragh J. K.: *Renin as a risk factor în essential hypertension*; *more evidence*; Amer. J. Med., 55: 295, 1973.
20 Stroobandt R., Fagard R., Amery A. K.: *Are patients with essential hypertension and low renin protected against stroke and heart attack?*; Amer. Heart J., 86: 781, 1973.
21 * * *: *Cardiovascular diseases — care and prevention*; W.H.O. Chronicle, 28: 116, 1974.
22 Enache C.: *Considerații etiologiee și clinico-statistice cu privire la 1489 cazuri de hipertensiune arterială*; Lucrare de diplomă I.M.F. Iași, 1972.
23 Dallochio M., Choussat A., Emerian J., Berthelot B., Martion P. L., Bricaud H., Broustet P.: *Étiologie des hypertensions artérielles observées dans un service de cardiologie*; Premier symposium national — Hypertension artérielle, Cannes, 1970, p. 39.
24 Losse H.: *Klinische Enteilung der arteriellen Hypertonie*; în Arterielle Hypertonie (red. Heintz și Losse), Edit. G. Thieme, Stuttgart, 1969, p. 90.
25 Gübner S. R.: *Systolic Hypertension a pathogenetic entity*; *Significance and therapeutic considerations*; Amer. J. Card., 9: 773. 1962.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL III

HIPERTENSIUNILE ARTERIALE EXPERIMENTALE

George Georgescu

Mecanismele patogenice ale hipertensiunii arteriale, cît și modul în care se produc leziunile vasculare ce caracterizează această boală, constituie obiectul a numeroase studii întreprinse în ultimele decenii. Deși au fost imaginate modele experimentale foarte variate, nu se poate încă afirma că există un model experimental ideal, identic cu hipertensiunea umană. Între hipertensiunea experimentală și cea umană există foarte multe deosebiri calitative; la animal aspectul clinic, evolutiv și anatomopatologic al bolii este de obicei acela de hipertensiune malignă. Unele analogii pot fi însă stabilite (tabelul 1).

Tabel 1

Analogii între unele forme etiologice de hta și diverse modele experimentale

Hipertensiunea renovasculară	Constricția arterei renale
Glomerulonefritele	Agresiuni toxice sau prin ser antirinichi (Masugi)
Pielonefrita	Hta renoprivă (extirparea rinichilor)
Hipertensiuni „urologice"	Ligatura ureterelor
Perinefrita scleroasă	Ambalarea rinichilor în celofan, mătase etc.
Feocromocitomul	Perfuzia cronică cu catecolamine
Sindromul Cushing	Hta prin corticoizi și sare
Aldosteronismul primar	Administrarea de aldosteron
Poliomielita trunchiului cerebral	Ischemia cerebrală (ligatura carotidelor)
Arterioscleroza sinusului carotidian	Secțiunea nervilor sinocarotidieni și cardioaortici
Solicitări emoționale	Expunerea la zgomote cacofonice
Coarctația aortei	Ligatura sau compresiunea aortei

Modelele experimentale de hipertensiune arterială se pot grupa în patru categorii: 1) hipertensiuni ce rezultă dintr-o acțiune asupra rinichiului; 2) hipertensiuni produse prin administrarea unor constituenți normali ai organismului; 3) hipertensiuni apărute în urma unei acțiuni asupra sistemului nervos și 4) hipertensiuni ereditare obținute prin încrucișare și selecție.

1. Hipertensiunile experimentale renale

Un procedeu consacrat și foarte curent utilizat, datorită rezultatelor sale constante este constricția arterei renale. Materialul utilizat pentru clampare diferă de la un autor la altul: clemă de argint cu deschidere reglabilă în experimentul original al lui Goldblatt din 1934 (1) (fig. 1), cleme cu

Scanned with OKEN Scanner

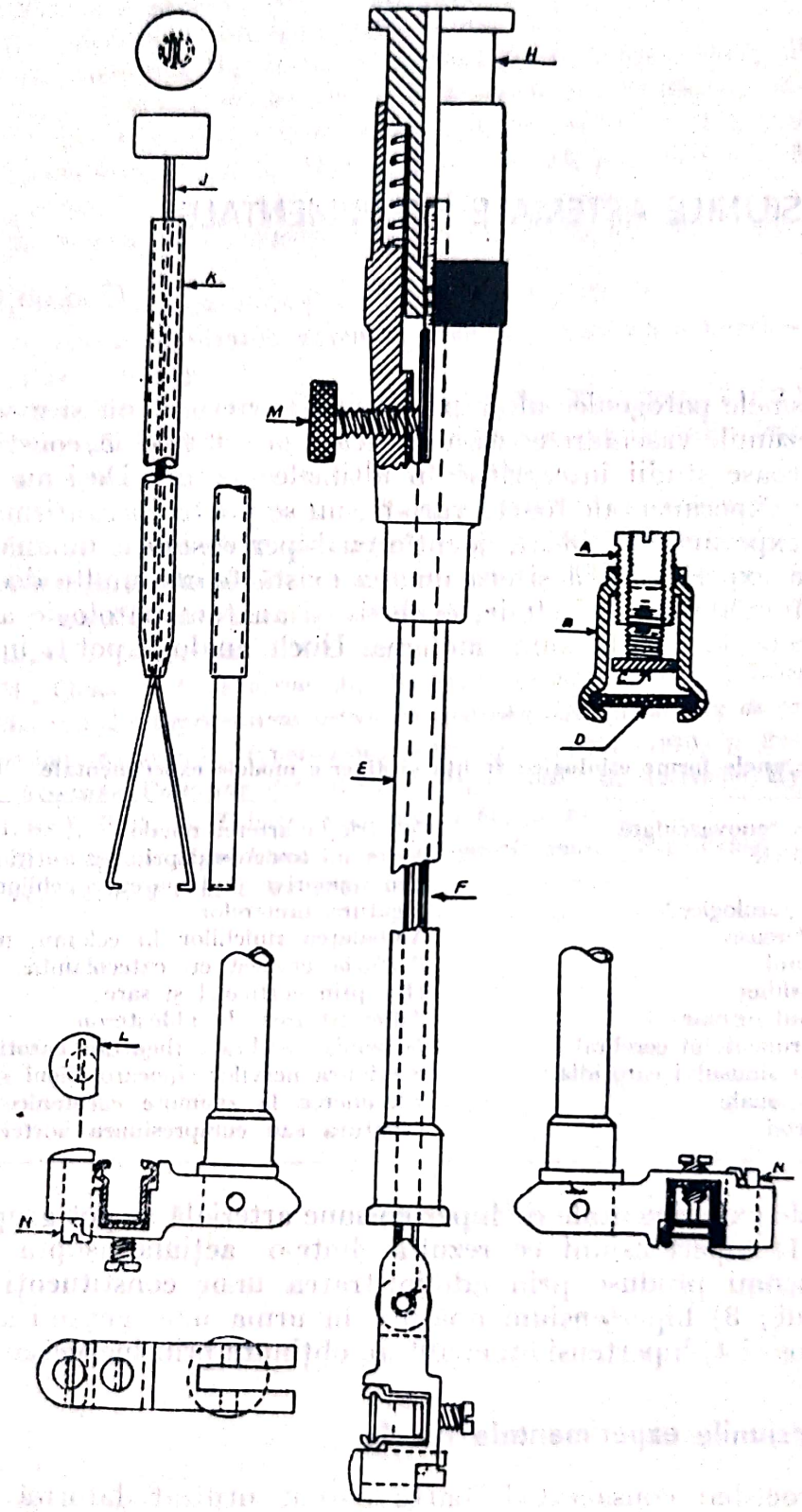


Fig. 1. Clemă cu deschidere variabilă utilizată de către Goldblatt pentru comprimarea arterei renale, însoțită de dispozitivul de introducere și fixare (1934)

Scanned with OKEN Scanner

deschidere fixă (2), ligatură sau constricție incompletă (3) (fig. 2). Rezultatele ischemierii rinichiului variază în raport cu specia animală utilizată, cu gradul constricției și cu starea rinichiului contralateral. La șobolan constricția unei artere renale și menținerea rinichiului opus intact determină o hipertensiune severă și durabilă (4), foarte asemănătoare cu hipertensiunea renovasculară umană. La cîine și iepure constricția unei singure artere renale și menținerea rinichiului opus intact duce la o creștere modestă și puțin durabilă a tensiunii arteriale (1, 2). Dacă constricția se exercită pe arterele ambilor rinichi (fig. 3) sau dacă se extirpă rinichiul opus celui ischemiat, creșterea presiunii arteriale este mai importantă și are un caracter de durată (5). Uneori, consecutiv realizării acestui procedeu, hipertensiunea inițială începe după cîtva timp să decline, fiind necesară suprimarea unor artere colaterale capsulare pentru a readuce tensiunea arterială la nivelul său ridicat (6). După comprimarea arterei renale asociată cu extirparea

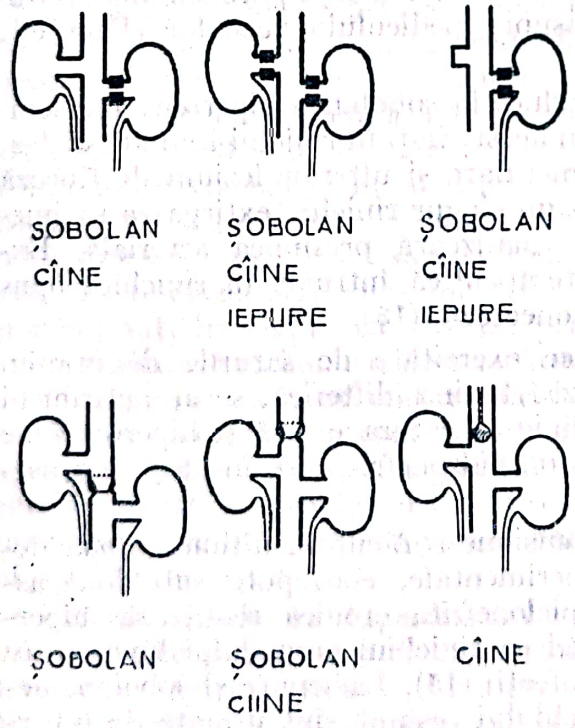


Fig. 2. Diverse procedee de realizare a ischemiei renale la animale (Gross F., 1969).

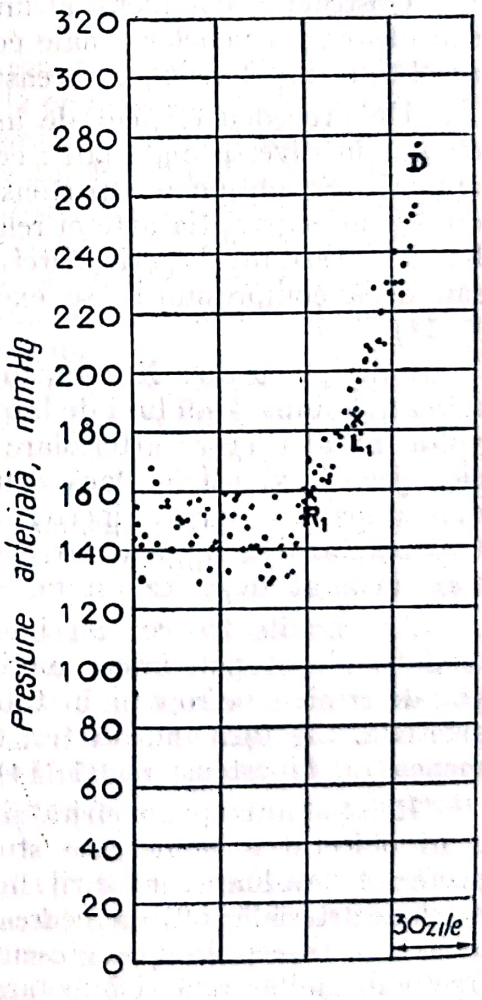


Fig. 3. Cîine de 12,6 kg; R_1 — constricția severă a arterei renale drepte; L_1 — constricția severă a arterei renale stîngi; D — deces prin uremie (Goldblatt H., 1934)

rinichiului contralateral presiunea arterială crește treptat, atingînd în 1—2 luni un nivel maxim la care se menține. Durata vieții animalelor depinde de gradul ischemiei renale, cînd aceasta este severă funcția renală se deteriorează rapid și survine decesul prin insuficiență renală. Constricția moderată este compatibilă cu o supraviețuire de ani, hipertensiunea fiind prezentă pe toată durata vieții (7, 8, 9).

Alte procedee experimentale, comparabile cu constricția parțială a arterei renale întrucît rezultatul lor este de asemenea ischemierea rinichiului, sînt : ocluzia completă a arterei renale, constricția parțială a aortei, comprimarea rinichilor prin fir de nylon în „8" sau inele de sticlă, ambalarea rinichilor în diverse membrane. Ocluzia parțială a aortei abdominale deasupra emergenței arterelor renale conduce inconstant la o hipertensiune moderată și tranzitorie a cîinelui. Dacă se asociază și constricția aortei sub emergența arterelor renale, rezultatul este o hipertensiune severă și persistentă întrucît astfel se suprimă circulația colaterală a rinichiului (10).

Obstrucția completă a unei artere renale, emboliile renale multiple sau obstrucția venelor renale conduc la rezultate variabile și adeseori, dacă se obține hipertensiunea, aceasta poate fi tranzitorie (11, 12).

Un procedeu eficient de inducere a hipertensiunii este ambalarea rinichiului în diverse materiale : celofan, colodiu, latex, mătase sau membrane animale. Se obține o hipertensiune avînd caractere similare cu aceea produsă prin constricția arterei renale, dar nu este clar dacă ischemia rinichiului este rezultatul perinefritei scleroase ce comprimă parenchimul renal sau dacă compresiunea se exercită asupra pediculului vascular (Page cit. 7, 11).

Iradierea cu raze X a rinichilor produce la șobolan o hipertensiune semnificativă după 4—9 luni de latență ; în acest timp în rinichii iradiați se dezvoltă inițial necroze arteriolare și glomerulare și ulterior leziuni de fibroză cicatriceală extensivă. Dacă se iradiază un singur rinichi, extirparea sa imediat după instalarea hipertensiunii normalizează presiunea arterială. Extirparea tardivă nu mai are valoare terapeutică întrucît în rinichiul opus s-au instalat deja leziuni de arteriolonecroză (13).

Agresiunile toxice sau imunologice exercitate de sărurile de uraniu, oxalați, alcool polivinilic, metilceluloză, toxina difterică, serul antirinichi pot determina nefropatii în tabloul clinic al cărora există și hipertensiune arterială. Ligatura unui ureter, urmată de hidronefroză, se însoțește de asemenea de hipertensiune (7, 14).

Relația între pielonefrită și hipertensiune a făcut în ultimele două decenii obiectul a numeroase studii experimentale, concepute sub două aspecte : 1) evaluarea măsurii în care pielonefrita cronică realizează hipertensiune arterială și 2) verificarea ipotezei că rinichiul animalului hipertensiv ar avea o susceptibilitate crescută la infecții (15). La iepure și șobolan, nefrectomia unilaterală și infectarea rinichiului restant sînt urmate de hipertensiune, dar pielonefrita unilaterală cu rinichi opus intact nu se însoțește de creșterea tensiunii arteriale (16, 17). În alt experiment, hipertensiunea apare la 50% din șobolanii ai căror rinichi au fost bilateral infectați prin introducere de *Proteus vulgaris* în vezica urinară (18). În modelele experi-

Scanned with OKEN Scanner

mentale menționate apariția hipertensiunii este net condiționată de compromiterea unei cît mai importante cantități de parenchim renal.

Dacă hipertensiunea este un factor ce favorizează infecția interstițiului renal rămîne o chestiune deschisă. Teoretic susceptibilitatea rinichiului față de infecții ar putea fi accentuată de către leziunile parenchimatoase sau tulburările hemodinamicii intrarenale pe care le generează hipertensiunea, dar rezultatele a numeroase experimente sînt contradictorii și nu clarifică în mod satisfăcător problema (19).

În relație cu pielonefrita este și hipertensiunea renoprivă. S-a sugerat că, în afara unor substanțe presoare, rinichiul ar secreta în mod normal agenți de tip hormonal care posedă acțiuni antihipertensive. Posibilitatea existenței acestor factori antipresori a fost inițial dedusă indirect din constatarea că în experimentele ce utilizează stenoza arterei renale ca mijloc de a produce hipertensiune, creșterea presiunii arteriale se instalează mai repede, la valori mai mari și cu consecințe viscerale mai severe, dacă se efectuează concomitent cu constricția arterei și nefrectomia contralaterală (19 a).

Extirparea unui rinichi și o jumătate din cel contralateral la iepure sau șobolan determină o hipertensiune arterială ce nu depinde de mecanisme ischemice, întrucît fluxul sanguin/gram de rinichi rămîne nemodificat (20). Studiile experimentale asupra efectelor nefrectomiei inițiate de Grollman, Muirhead și col. (21, 22, 23) au arătat că nefrectomia unilaterală determină hipertensiune arterială la șobolan doar într-o proporție de 20%, similară cu aceea ce se obține prin ambalarea în celofan a unui rinichi; frecvența cu care apare hipertensiunea crește foarte mult dacă rinichiul restant este patologic (21) sau dacă se extirpă ambii rinichi.

Nefrectomia bilaterală este urmată de o creștere precoce a presiunii arteriale la 1/3 din șobolani; hipertensiunea este rezultatul expansiunii volumului extracelular în condițiile alimentării libere a animalelor (25, 26). Dacă se evită prin dietă și dializă (peritoneală, intestinală sau extracorporală) supraîncărcarea cu sare și apă, hipertensiunea apare numai la animalele ce supraviețuiesc mai mult de 5 zile (21). La cîinii binefrectomizați și menținuți în viață prin diverse procedee de dializă, hipertensiunea care apare realizează leziuni cardiovasculare caracteristice (23, 27, 28, 29, 30, 31).

Un progres a fost realizat prin localizarea funcției antihipertensive a rinichiului în celulele interstițiale ale medularei și prin stabilirea apartenenței agenților antihipertensivi la grupul prostaglandinelor. O cuprinzătoare trecere în revistă a problemei este realizată de Muirhead și col. (32). Autorii prezintă 5 modele experimentale care demonstrează rolul antihipertensiv al medularei renale:

1. La cîinele cu hipertensiune consecutivă, dietei conținînd sare în exces se efectuează: a) nefrectomia bilaterală, b) ligatura unui ureter și nefrectomia contralaterală, c) ligatura ambelor uretere și d) anastomoza ureterocavă asociată cu nefrectomie contralaterală. În timp ce ligatura ureterală uni sau bilaterală conduc la hipertensiune în aceeași măsură ca și binefrectomia, anastomoza ureterovenoasă asociată cu nefrectomie contralaterală, deși suspendă funcția excretorie a rinichiului (urina revenind în sînge), nu este urmată de creșterea presiunii arteriale (33).

2. După extirparea rinichiului stîng, se efectuează autotransplante de medulară sau corticală, iar peste 14 zile se extirpă rinichiul drept și se instuie o dietă hipertensivă. Animalele la care s-au transplantat celule medulare nu dezvoltă hipertensiune, dar acelea purtătoare ale unui autotransplant de corticală devin hipertensive (32).

3. La șobolani Wistar se realizează prin constricție moderată a arterei renale o hipertensiune de tip Goldblalt „benignă", după care animalelor li se grefează subcutanat fragmente de medulară sau corticală renală. În timp ce la animalele grefate cu medulară presiunea arterială scade, în lotul cu grefă de corticală renală presiunea arterială crește (34).

4. La iepuri cu hipertensiune arterială de tip Goldblatt „malignă" și nefrectomie unilaterală, grefa de celule medulare corectează parțial hipertensiunea, dar grefa de celule corticale nu o influențează. Extirparea grefonului renomedular după 3 săptămîni de la grefare determină o nouă creștere a tensiunii (35, 36).

5. La iepurii binefrectomizați și supuși unei încărcări severe cu sare se autotransplantează subcutanat fragmente de corticală sau medulară renală. Animalele grefate cu medulară nu dezvoltă hipertensiune.

În celulele interstițiale ale medularei renale, situate între ansa Henle, vasa recta și tubul contort distal (37), au fost identificate vezicule secretoare de prostaglandine A_1 și E (38, 39, 40), cît și un lipid neutru antihipertensiv. Injectarea zilnică de prostaglandină E_2 la diverse specii de animale cu hipertensiune : șobolani, cîini, iepuri, reduce presiunea arterială (41, 42). Rezultate similare se obțin prin administrarea lipidului neutru antihipertensiv (32, 43, 44). Comparativ cu efectul prostaglandinei E_2, care este brutal, scăderea presiunii arteriale produsă de lipidul neutru este treptată, dar mai durabilă în timp.

2. Hipertensiuni experimentale produse prin administrarea unor constituenți normali ai organismului

Renina. Datele inițiale cu privire la capacitatea reninei de a produce o hipertensiune permenentă au decepționat. Perfuzînd intravenos renină la cînii anesteziați, Page nu a reușit să producă o hipertensiune stabilă (45), iar Hill și Pickering, perfuzînd cu renină iepuri, au obținut creșterea cu 30 mm Hg a presiunii arteriale numai pentru durata perfuziei ; la patru ore după întreruperea administrării, presiunea arterială a revenit la valorile de control (46). Rezultate similare au comunicat Taggart și Drury (47). Concluzia degajată a fost că, probabil datorită tahifilaxiei, renina nu poate genera o hipertensiune durabilă (7).

Ameliorări tehnice au permis lui Blacket (48) să realizeze perfuzii continue cu renină purificată la iepuri, durata administrării fiind prelungită pînă la 18 zile. Între nivelul tensiunii arteriale și cantitatea de renină administrată în unitatea de timp s-a stabilit o relație directă de tip logaritmic. La doze de renină constante, nivelul presiunii arteriale s-a menținut constant. Creșteri egale succesive ale cantității de renină administrată au dus la creșteri progresiv mai mici ale presiunii arteriale, iar întreruperea per-

Scanned with OKEN Scanner

fuziei a fost urmată în 1,5—5 ore de revenirea tensiunii la valorile de control. S-a remarcat analogia existentă între relaţia doză-efect din experimentul menţionat şi faptul că la cîinii cu hipertensiune de tip Goldblatt creşterea tensiunii arteriale s-a produs treptat în 2—6 săptămîni după instalarea constricţiei pe artera renală. Aceasta a sugerat că, cel puţin în faza sa iniţială, hipertensiunea experimentală renovasculară este generată de eliberarea unor cantităţi progresiv crescute de renină din rinichiul ischemic (7). Postmortem, la animalele care anterior perfuziei suferiseră şi o nefrectomie subtotală, s-au găsit leziuni arteriolare. Cardiomegalia a fost prezentă la toate animalele perfuzate (49).

Angiotensina şi catecolaminele. Perfuzia cronică cu doze mici de angiotensină la iepuri nu a produs modificări ale tensiunii arteriale. La doze cuprinse între 0,06—0,2 μg/kg/minut a apărut o hipertensiune permanentă, răspunsul presor fiind, ca şi în cazul reninei, proporţional cu logaritmul dozei de angiotensină administrată. De la doze superioare valorii de 0,1 μg/kg/minut, răspunsul presor a fost din ce în ce mai atenuat. Perfuzarea unei doze constante de angiotensină a fost urmată de o hipertensiune cu nivel constant pentru durate de timp pînă la 102 zile (50).

La cîinii perfuzaţi cu angiotensină, McCubbin şi col. observă creşterea rezistenţei periferice şi instalarea unei hipertensiuni permanente. Ei remarcă de asemenea că dozele mici de angiotensină stimulează acţiunea presoare a simpaticomimeticelor, sugerînd că în cadrul acestor doze hipertensiunea ar putea fi parţial determinată şi de activarea sistemului simpato-adrenergic (51).

Perfuzarea continuă de adrenalină sau noradrenalină la iepuri (52, 53) nu a fost capabilă să inducă o hipertensiune permanentă, cu leziuni cardiovasculare specifice. La întreruperea perfuziei nivelul presiunii arteriale a coborît sub valorile de control.

Clorura de sodiu. Implicaţiile posibile ale sodiului în hipertensiune au fost sugerate de multă vreme de constatarea că dieta cu restricţie de sare diminuează nivelul presiunii arteriale la pacienţii hipertensivi.

La şobolan, prin înlocuirea apei de băut cu o soluţie de sare în concentraţie de 2%, s-a obţinut hipertensiune şi cardiomegalie. Prima observaţie a fost făcută în 1950 de către Sapirstein şi col. (54); ea a fost ulterior reconfirmată de către Meenely şi col. (55, 56), care au evidenţiat existenţa unei relaţii doză-efect între cantitatea de sare administrată şi mărimea hipertensiunii astfel obţinute (57, 78).

Un exemplu extrem de edificator de interferenţă a factorilor genetici cu cei de mediu în patogenia unei boli îl oferă constatările experimentale aparţinînd lui Dahl, Heine şi Tassinari (59), care în 1962 anunţă obţinerea a două linii de şobolani, una rezistentă R, şi alta sensibilă S, la acţiunea hipertensivă a sării. Animalele R nu dezvoltă hipertensiune cu toată cantitatea mare de sare administrată în alimentaţie; la animalele S dozele mici de sare induc apariţia hipertensiunii, iar dozele mari imprimă bolii un aspect clinic malign (60, 61).

Studierea comparativă a celor două colonii a relevat de asemenea faptul că animalele S sînt mai susceptibile de a dezvolta hipertensiunea arterială

sub acțiunea administrării de DOCA și sare, sau de cortizon, ori în urma nefrectomiei unilaterale. Animalele R apar mai susceptibile de a dezvolta hipertensiune arterială în urma ischemierii rinichiului. Hipertensiunea obținută la animalele S prin administrare de sare în exces sau prin procedeul Goldblatt a putut fi transferată prin parabioză, ceea ce a ridicat problema unui factor patogenic de natură umorală (62). Animalele R devenite hipertensive în urma constricției arteriale renale nu transmit hipertensiunea la partenerii de parabioză. Măsurarea 18-hidroxi-11-deoxicorticosteronului în sîngele periferic al animalelor din cele două colonii a evidențiat la animalele S un nivel de două ori mai mare al hormonului decît la animalele R (63, vezi și hipertensiunea de regenerare adrenală). Numărul genelor implicate în transmiterea caracterului S pare a fi de cel puțin două și, posibil, nu mai mult de 4 (62).

DOCA și aldosteronul. Administrarea DOCA la șobolani cu un rinichi extirpat produce o hipertensiune arterială severă, cu importante leziuni vasculare și cardiomegalie (64, 65), numai dacă, concomitent, în apa de băut a animalelor se adaugă clorură de sodiu în concentrație de 1%. Unele cercetări neagă capacitatea DOCA de a crea hipertensiune în lipsa sării, altele obțin hipertensiunea fără a asocia sarea în alimentația animalelor (Dahl, Tobian și col., Gross și col., Eades și col., Sturtevant și col., citați de 66). Extragerea implantelor de DOCA la 55 zile de la inserție este urmată de revenirea la normal a presiunii arteriale în următoarele 4—6 zile; dacă această operație se efectuează după 104 zile de la implantare, nu se mai produce regresiunea hipertensiunii (Prado, cit. 7).

Primele tentative de obținere a hipertensiunii arteriale consecutiv administrării de aldosteron nu au fost concludente (68, 69, 70). Numai puține animale dezvoltau hipertensiune (71), iar leziunile vasculare erau modeste (72). Abia în 1965 Hall C.E. și Hall O. obțin cu d-aldosteron acetat în doză de 0,25 mg/zi o hipertensiune arterială severă, de tip malign (73).

Hipertensiunea de regenerare suprarenală. Unica specie susceptibilă de a dezvolta acest tip de hipertensiune este șobolanul tînăr. Primul model experimental a fost realizat în 1955 de către Skelton (74, 75). Procedeele utilizate sînt: a) enuclearea adrenală bilaterală sau enuclearea unilaterală, ca factori de inițiere; b) nefrectomia unilaterală și/sau administrarea de sare, ca factori de potențializare și sensibilizare (76). Hipertensiunea de regenerare a suprarenalei poate fi indusă și fără ajutorul procedeelor de sensibilizare, dar în acest caz creșterea tensiunii arteriale se produce în mod lent, în cursul cîtorva luni de la enucleare, iar evoluția hipertensiunii este benignă, cu leziuni vasculare și cardiomegalie puțin importante (77).

Factorul implicat în patogeneza hipertensiunii pare a fi 18-hidroxi-11-deoxicorticosteronul (cf. supra) care se sintetizează în cantități mult mai mari decît cele normale în săptămînile ce urmează enucleării adrenale, în zona fasciculată și, în mai mică măsură, în zona glomerulară (78, 79, 80). Acest mineralocorticoid nu este un produs intermediar sau un precursor hormonal ci un produs final de sinteză. El determină retenție de sodiu dar nu și excreție de potasiu (76). Apariția hipertensiunii de regenerare poate fi

împiedicată prin hipofizectomie, suprimarea ACTH de către administrarea corticoizilor, administrare de substanțe antagoniste ale mineralocorticoizilor (81).

3. Hipertensiuni produse de către acțiuni exercitate asupra sistemului nervos

Încă din 1927 se cunoaște faptul că secțiunea nervilor depresori și sinocarotidieni la șobolan determină un complex de modificări hemodinamice caracterizate prin tahicardie și hipertensiune (82). În 1944 s-a arătat că în acest tip de hipertensiune debitul cardiac este crescut, iar distrugerea simpaticului anihilează modificările hemodinamice precedent menționate (83). Spre deosebire de alte modele experimentale de hipertensiune, în acesta hipertrofia cardiacă și leziunile arteriale sînt inconstante și foarte modeste (84, 85). Aceleași particularități morfopatologice sînt proprii și animalelor la care hipertensiunea a fost produsă prin injectarea intracisternală de caolin, ligaturarea arterelor carotide asociată cu stimularea electrică a planșeului ventriculului patru sau constricția arterelor carotide și lezarea nervilor sinocarotidieni (7).

Expunerea zilnică a unor șobolani cu structură genetică particulară, la stimuli auditivi puternici (zgomote cacofonice), a produs la aceste animale o hipertensiune al cărei debut s-a situat la două luni după începerea expunerii. Crescînd treptat, tensiunea arterială a atins maximul după 4—5 luni de la începerea experimentului. Leziunile cardiovasculare au fost puțin evidente, iar întreruperea expunerii la zgomot a fost urmată după cîteva luni de normalizarea presiunii arteriale (86).

4. Hipertensiunea ereditară experimentală

Prima linie de șobolani cu hipertensiune ereditară a fost obținută de Smirk prin încrucișarea unor animale spontan hipertensive (86 a). Rata de creștere a presiunii sanguine a fost de aproximativ 2 mm Hg/generație (87), iar după 8 ani s-au obținut animale a căror tensiune arterială sistolică depășea cu 18 mm Hg tensiunea animalelor martor. Abia după 15 ani de încrucișări și selecții, la a 27-a generație s-au obținut animale cu tensiune arterială sistolică peste 170 mm Hg; hipertensiunea s-a instalat precoce Începînd cu a 7-a săptămînă de viață animalele au prezentat cardiomegalie și tahicardie (88, 88 a).

O a doua linie de șobolani hipertensivi a rezultat din încrucișările efectuate de Okamoto și Aoki (89). Spre deosebire de animalele lui Smirk, la șobolanii acestei linii hipertensiunea apare de la a treia generație, iar în generațiile următoare creșterea tensiunii arteriale survine la vîrste mai tinere. Se delimitează astfel genotipuri hipertensive diferite, proprii fiecărei linii. La acestea trebuie adăugate și susele R și S obținute de Dahl, Heine și Tassinari (90).

Hipertensiunea ereditară a șobolanilor nu are ca substrat patogenic un mecanism renal, arterele renale au aspect radiologic normal, aparatul

juxtaglomerular nu prezintă hipergranulare, iar activitatea reninei plasmatice în efluentul venos renal este scăzută (88, 91, 92). În timp ce la animalele cu hipertensiune de tip Goldblatt conținutul în sodiu, potasiu și apă al aortei toracice este crescut, la animalele cu hipertensiune ereditară aceste componente se găsesc în concentrație normală (93).

Valorile tensiunii arteriale scad mai accentuat după administrare de hexametoniu la animalele cu hipertensiune ereditară, comparate cu animalele avînd hipertensiune renală. După administrarea de pitresină, creșterea tensiunii arteriale este mai importantă la animalele cu hipertensiune renală decît la cele cu hipertensiune ereditară (94, 95). Din creerul șobolanilor cu hipertensiune ereditară s-au extras cantități de catecolamine mai mari decît de la șobolanii cu hipertensiune de tip Goldblatt (96).

BIBLIOGRAFIE

1 Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R. F., Summerville W. W.: *Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia*; J. Exp. Med. **59**: 347, 1934.

2 Pickering G. W., Prinzmetall M.: *Some observations on renin, a pressor substance contained in normal kidney together with a method for its biological assay*; Clin. Sci.: **3**: 211, 1938.

3 Drury D. R.: *The production by a new method of renal insufficiency and hypertension in the rabbit*; J. Exp. Med. **68**: 693, 1938.

4 Wilson C., Byrom F. B.: *Renal changes in malignant hypertension; experimental evidence*; Lancet **I**: 136, 1939.

5 Daniel P. M., Prichard M. M. L., Ward-McQuaid J. N.: *Total nephrectomy in rabbits with chronic hypertension*; Clin. Sci. **13**: 247, 1954.

6 Cerqua S., Samaan A.: *Cure of experimental renal hypertension*; Clin. Sci. **4**: 113, 1939.

7 Pickering G. W.: *High blood pressure*. 2nd Edition, J. *and* A. Churchill Ltd., London, 1968.

8 Verney E. B., Vogt M.: *An experimental investigation into hypertension of renal origin, with some observations on convulsive „uraemia"*; Q. J. Exp. Physiol. **28**: 253, 1938.

9 Verney E. B., Vogt M.: *Observations on the effects of renal ischemia upon arterial pressure and urine flow in the dog*; Q. J. Exp. Physiol. **32**: 35, 1943.

10 Page I. H.: *The effect of chronic constriction of the aorta on the arterial blood pressure in dogs: an attempt to produce coarctation of the aorta*, Amer. Heart J. **19**: 218, 1940.

11 Bell E. T., Pedersen A. H.: *The causes of hypertension*; Ann. Int. Med. **4**: 227, 1930.

12 Braun-Menendéz E.: *Stase veineuse de rein normal ou énervé et hypertension artérielle*; C.R. Séanc. Soc. Biol. **113**: 461, 1933.

13 Wilson C., Ledingham J. M., Cohen M.: *Hypertension following X irradiation of the kidneys* Lancet **I**: 9, 1958.

14 Hall C. E., Hall O.: *Influence of reduced renal mass and rate of administration on cardiovascular effects of polyvinyl alcohool*; Lab. Invest. **13**: 227, 1964.

15 Heptinstall R. H.: *Experimental pyelonephritis and hypertension*; în: 26*th* Hahnemann symposium: Hypertension, mechanisms and management. Onesti G., Kim K. Z., Moyer J. H. (Eds.), Grune and Stratton, New York and London, 1973, p. 693.

16 Heptinstall R. H., Gorill R. H.: *Experimental pyelonephritis and its effects on the blood pressure*; J. Patol. Bacteriol. **69**: 191, 1955.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL IV

„Prétendre expliquer l'hypertension artérielle humaine est actuellement une gageure. Etablir, de temps à l'autre, le bilan de nos ignorances est cependant sage car, par l'exposé de nos minces connaissances, sont justifiées investigations et thérapeutique".

P. Milliez, 1960.

MECANISME PATOGENICE UMORALE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ

Constantin I. Negoiță

În 1868, Johnson G. I. (cit. 1) a emis ipoteza că hta ar rezulta dintr-o vasocontricție arteriolară funcțională cauzată de „substanțe vătămătoare circulante". A trecut de atunci peste un secol, fără ca toate aceste substanțe să fie definitiv precizate ca structură chimică, mecanism fiziopatologic sau semnificație clinică. Totuși, un enorm material faptic, experimental și clinic, acumulat în ultimele 7 decenii, atestă indubitabil rolul „patogeniei umorale" în hta, în special unele forme secundare.

În acest capitol, vom analiza următoarele aspecte:
rolul catecolaminelor în hta;
sistemul renină-angiotensină-aldosteron;
ionul sodiu („patogenia sodată");
factorul natriuretic;
hormonul antidiuretic;
kininele plasmatice;
prostaglandinele și hta.

1. Rolul catecolaminelor în hta

După ce în 1856, Vulpian (2, 3, 4, 5) a pus în evidență în sînge și glandele suprarenale, în mod indirect (substanța capătă o culoare verde prin reacția cu clorură ferică) produsul de secreție al medulosuprarenalei, de fapt Oliver H și Schäfer E. A. (1894) (2, 3, 4, 5, 6) arătau pentru prima dată că administrarea de extracte de suprarenală produce, la animalul de experiență, un răspuns presor. În 1901, simultan și independent unul de altul Takamine J. și Aldrich T. B. (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) izolează sub formă cristalină hormonul principal —adrenalina (epinefrina)*, care este o metilaminopirocatechină, cu compoziția $C_9H_{13}NO_3$ — pe care trei ani mai tîrziu (1904) Stolz o sintetizează. Prin urmare, numai în decursul unui deceniu s-au pus bazele fiziologiei medulosuprarenalei, pentru ca, apoi, timp de aproape jumătate de secol, să dăinuie o gravă eroare și anume: adrenalina ar fi nu numai hormonul specific al medulosuprarenalei, dar și mediatorul chimic al nervilor adrenergici. În adevăr, cercetări numeroase ale fiziologilor descoperă transmisia neuroumorală (Loewi O., 1921) cît și existența unor diferențe în efectele stimulării nervilor simpatici și cele ale adrenalinei, care l-au făcut pe Cannon să afirme existența a două „simpatine": E (excitatorie) și I(inhibitorie) (4, 6). Mai mult, o observație făcută în 1910 de Barger G. și Dale H. H. (4, 6, 7) care au semnalat identitatea dintre efectele stimulării simpatice și cele ale noradrenalinei, a fost total ignorată.

---

* ad ren = adrenalină (în literatura europeană)
epi nephros = epinefrină (în literatura anglosaxonă)

Scanned with OKEN Scanner

Abia în 1947 se descoperă în medulosuprarenală (Holtz) şi în sînge (Bulbring şi Burn în 1949) (2, 3, 4, 7, 9) prezenţa celui de al doilea hormon — noradrenalina — denumit anterior simpatină de către Bacq şi care, în urma studiilor întreprinse de von Euler (1945—1948) şi alţi cercetători, se dovedeşte a fi adevăratul transmiţător chimic al nervilor simpatici. În acest fel, adrenalina este socotită azi a fi principalul hormon medulosuprarenalian, iar noradrenalina, mediatorul chimic al influxului nervos simpatic: se formează deopotrivă în fibrele postganglionare simpatice dar şi în centrii nervoşi superiori din creier (Cheymol): hipotalamus şi substanţa reticulată a trunchiului cerebral; sinteza dopaminei are loc predominent în nucleii cenuşii centrali. Simplificînd, putem rezuma locul de sinteză a catecolaminelor, astfel (3, 10, 11, 12):

dopamina — în creier
noradrenalina — în fibra terminală simpatică şi în creier
adrenalina — în medulosuprarenală

Catecolaminele se produc în celulele cromafine (Kohn) sau feocrome (Poll) din medulosuprarenală, denumite astfel datorită proprietăţii lor tinctoriale, descrisă de Henle în 1865 (3, 4, 5) şi anume de a se brunifica prin sărurile de crom. Cercetările electronmicroscopice (Lever, 1955) (2, 3) au dovedit că suportul acestei colorații specifice îl constituie niște granulații, ce au capacitatea de a depozita (stoca) catecolaminele din medulosuprarenală. Pe baza tehnicilor fluorescente și microscopiei electronice, neuronul simpatic este constituit (fig. 1) dintr-un corp celular, un axon lung și arborizații terminale cu varicozități. În aceste varicozități se depozitează noradrenalina, în niște vezicule cu un diametru de circa 500 Å. Un neuron simpatic poate inerva circa 25.000 celule efectoare (după Axelrod J.) (10).

Depozitarea catecolaminelor se face, în primul rînd, sub forma de complexe ATP/catecolamine (raport molar 4/1 sau 3/1), lucru dovedit de Hillarp; într-o proporție mult mai mică, este vorba de fixarea catecolaminelor pe fosfolipide. Este încă obiect de discuții dacă catecolamine libere s-ar putea găsi în citoplasma celulară. Mai mult, s-a afirmat o specificitate a granulelor pentru cei doi hormoni: granulele care depozitează noradrenalina sînt mai mari și mai refringente (2, 3, 10). După Hillarp (3)granulele specifice medulosuprarenaliene au mărimea variind între 500 —6 000 Å, o membrană de 30—100 Å și prezintă în centru niște particule, de o semnificație incertă, de 175—200 Å, iar compoziția lor chimică ar fi următoarea (cit. 3):

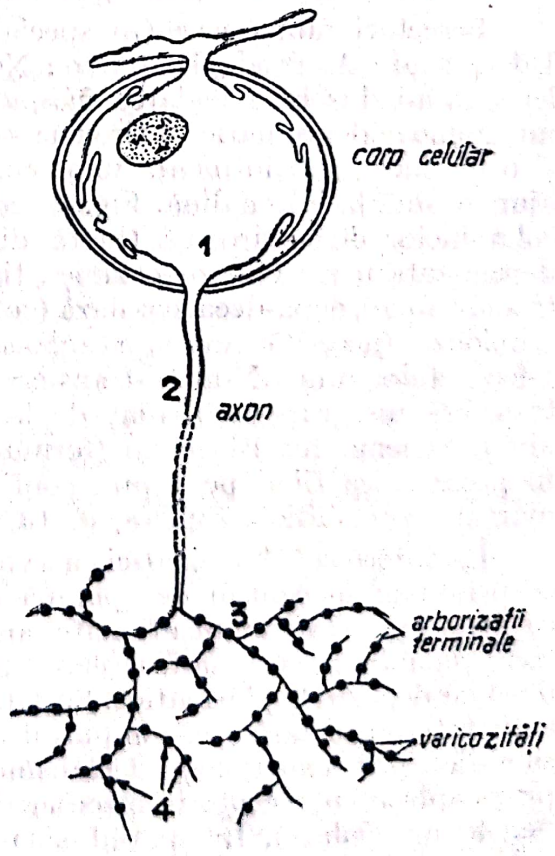


Fig. 1. Neuronul simpatic. *(după Axelrod J., 1972)*

Catecolamine	6,7%	din greutatea uscată
Apă	68,5%	„ „
Proteine	11,5%	„ „
Lipide	7,0%	„ „
Nucleotide (ATP în special)	4,5%	„ „

Cantitatea totală de catecolamine secretată în 24 ore se aproximează a fi de 6—10 mg, ceea ce, ținînd seama de depozite, înseamnă o reînnoire rapidă (după Stjarne—cit. 2, 3—într-o oră s-ar reînnoi 10—15% din catecolamine). Concentrația din medulosuprarenală ar fi la om, de 0,5—1 mg/g țesut catecolomine totale, dintre care 80—90% reprezintă adrenalina și 10—20% noradrenalina (2, 3, 4, 7, 13); dopamina e doar 1—2%. În neuroni simpatici, concentrația este de 0,5—10 μg pe g țesut (numai NA).

Structura chimică de bază o constituie pentru toate catecolaminele (adrenalină, noradrenalină și dopamină) nucleul ortodifenolic (2 funcții fenol pe nucleul benzenic),—cunoscut sub denumirea de catecol—la care este alipit un lanț lateral aminat (NH_2), deci o funcție amină. De aici și denumirea: catatecolamine, pirocatechine sau pirocatechinamine. Celulele ganglionare simpatice conțin, spre deosebire de medulosuprarenală, numai noradrenalină (arterenol). Diferența între adrenalină și noradrenalină rezidă doar în faptul că ultima este lipsită de un grup metil fixat pe azot (deci nitrogen (azot) fără radical— NOR= „Nitrogen ohne Radical").

Cercetări numeroase (în special după 1940), efectuate de Kirschner; Udenfriend; Axelrod; Blaschko; Nelson; Weil-Malherbe; Holtz; von Euler ș. a., au dus la elucidarea *biosintezei* catecolaminelor, care plecînd de la nu aminoacid aromatic — tirozina — prin două hidroxilări, o decarboxilare și o metilare, sub influența unor enzime specifice fiecărei etape metabolice, ajunge pînă la adrenalină. Fig. 2 redă etapele succesive ale biosintezei catecolaminelor, de la tirozină (luată din alimentație) pînă la adrenalină, sub dependența următoarelor enzime: tirozin-hidroxilază (activată de acidul tetrahidrofolic), dopa-decarboxilază (cofactor: fosfatul de piridoxal), dopamină-β-oxidaza (necesită prezența ac. ascorbic, ac. fumaric, ATP și oxigen) și 4-fenil-etalonamina-N-metil-transferază, specifică medulosuprarenalei, care transferă un grup metil luat de la metionină (cofactor: S-adenosil-metionina). Schema lui Blaschko (formulată încă din 1938) este cea admisă și în prezent, ea fiind pe deplin confirmată de lucrări efectuate cu molecule marcate prin radioizotopi (8, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

În interiorul terminației nervoase postganglionare adrenergice, după ce printr-un mecanism de „pompă de membrană" tirozina a fost captată, ea parcurge etapele menționate anterior, sub influența enzimelor respective, pînă la noradrenalină, care stocată în veziculă, se află într-un echilibru cu depozitele plasmatice. Sub diferite influențe (emoție, durere, anoxie, activitate musculară etc.), impulsul nervos descarcă noradrenalina în spațiul sinaptic (prin exocitoză), declanșînd efectul respectiv la organul efector, prin cuplare cu receptorii specifici (în cazul nostru constricția musculaturii netede arteriolare). În spațiul sinaptic, noradrenalina este parte distrusă, prin catecol-o-metil transferază, parte „recaptată" prin același mecanism de pompă de membrană, pentru ca trecînd prin depozitul citoplasmatic, să

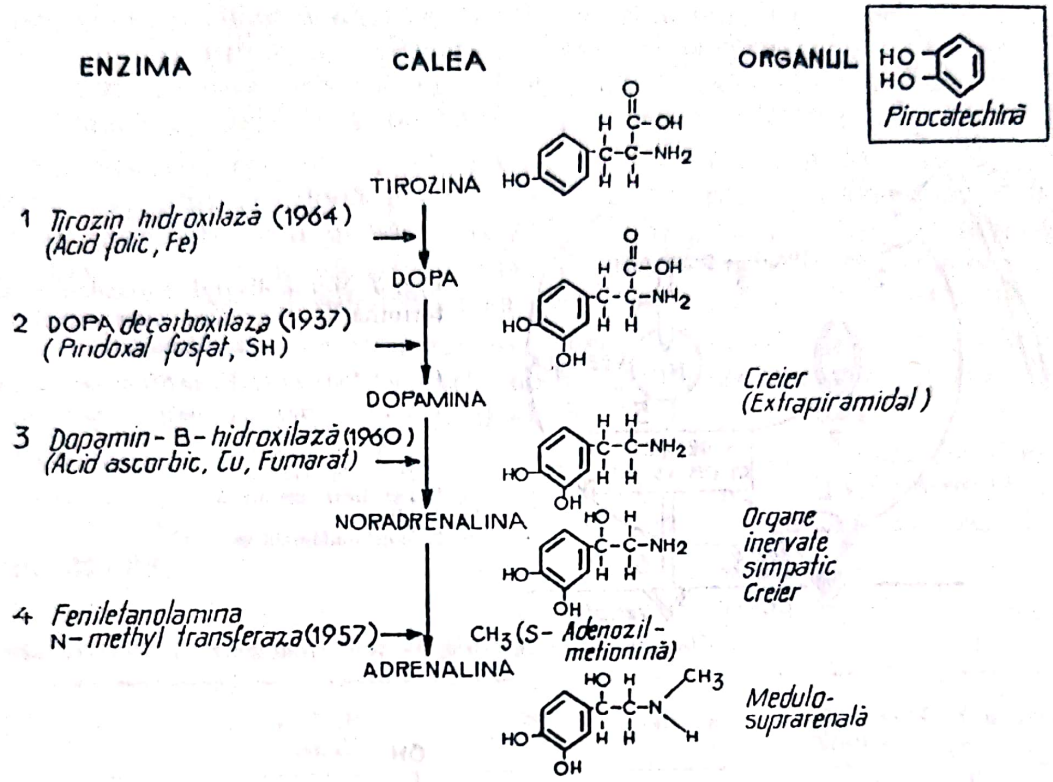


Fig. 2. Biogeneza catecolaminelor *(după de Quattro și Miura, 1972)*
Enzimele, anul caracterizării lor, coenzimele și sediul funcției de neurotransmitere, pentru fiecare etapă

fie degradată în mitocondrii, prin intermediul monoaminooxidazei. Prin urmare, destinul noradrenalinei liberate poate urma 3 căi diferite : a) inactivarea în circulație prin COMT și MAO, pînă la AVM ; b) metabolizarea în celula efectoare prin aceleași enzime ; c) recuperarea de către neuron și redepozitarea în veziculă (80%). (12, 13,). Fig. 3 reprodusă după Perrier și Sitavanc (24, 24 bis) ilustrează diferitele etape ale metabolismului noradrenalinei în fibra nervoasă adrenergică postganglionară.

Degradarea catecolaminelor urmează două căi (3, 7, 9, 13, 20) :

1. dezaminare oxidativă, cerînd prezența monoaminooxidazei (MAO), descoperită de Blaschko și

2. O - metilație, datorită catecol-o-metil transferazei (COMT) izolată de Axelrod (1957).

În cursul dezaminării oxidative adrenalina se transformă în aldehidă dihidroximandelică și apoi în acid dihidro-3,4-mandelic, care se găsesc în cantități mici în urină.

COMT duce la formarea de derivați oxi-metilați (metanefrine) : meta-adrenalină și nor-metaadrenalină, dar produsul principal de metilație este ac. 4 hidroxi-3-metoximandelic sau acidul vanilmandelic (AVM), pus în evidență în urină de către Armstrong M. D., Mac Millan A. și Shaw K.N.F. în 1957 (fig. 4).

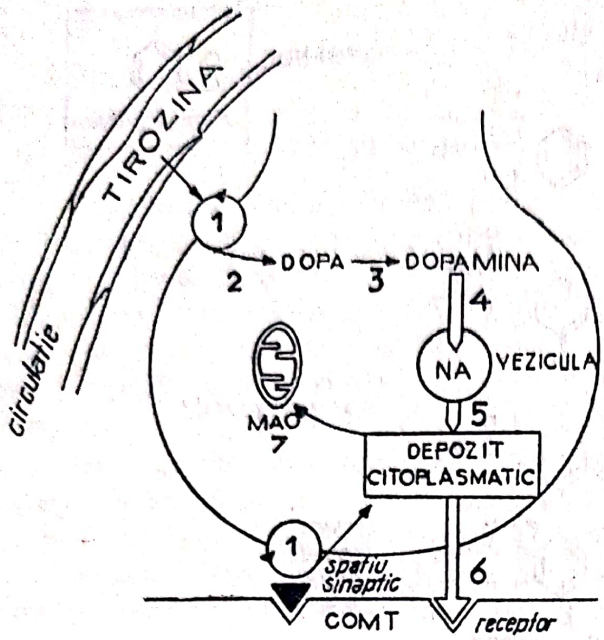


Fig. 3. Metabolismul catecolaminelor în terminația nervoasă adrenergică post-ganglionară

(după Perrier C.V. și Sitavanc L., 1973).

1. Pompe de captare („uptake") – recaptare
2. Tirozin-hidroxilaza
3. DOPA-decarboxilaza
4. Dopamină beta-oxidază
5. Descărcare granulară
6. Liberare
7. Mono-amin-oxidază

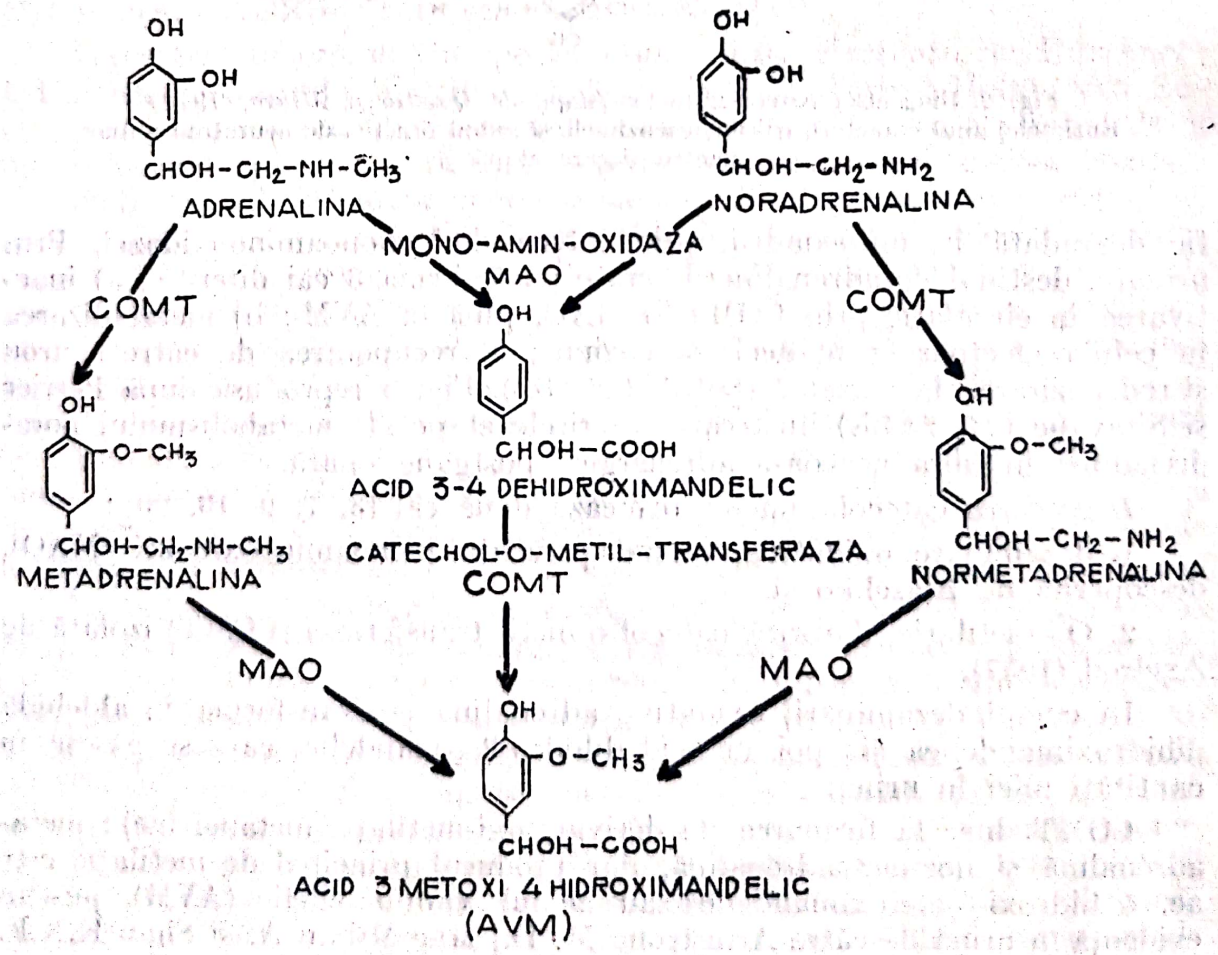


Fig. 4. Degradarea catecolaminelor

Scanned with OKEN Scanner

Succesiunea celor două mecanisme nu este definitiv precizată, ele asociindu-se într-o ordine sau alta. S-ar părea că pentru catecolaminele circulante o-metilația este procesul inițial, în timp ce pentru catecolaminele tisulare dezaminarea oxidativă constituie etapa principală (2, 3,15, 17, 17 bis).

Prin urmare, cea mai mare parte din catecolamine sînt metabolizate în organism, prin cele două procese menționate, principalele produse de catabolsim excretate prin urină fiind AVM — în primul rînd — și metanefrinele; doar 5% se elimină sub forma de catecolamine libere sau conjugate (conjugarea, cu acidul glicuronic sau sulfuric, are loc în ficat).

Dozările urinare sînt mai precise, specifice și ușor de repetat, în timp ce concentrațiile plasmatice foarte slabe ale catecolaminelor le fac foarte dificile, mai ales pentru laboratorul clinic.

În tabelele 1 și 2 redăm excreția urinară în 24 ore a catecolaminelor și metaboliților lor, cît și concentrația plasmatică, în condiții normale, după datele din literatură (8, 9, 13, 20, 22, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38).

Tabel 1

Excreția urinară a catecolaminelor și principalilor metaboliți

	v. Euler Lishajko	Burns Fiels	Gitlow	Siegenthaler Endres	Cheymol G.
Catecolamine+ totale	80	200—400	15—80	25—80	100—200
Noradrenalină+	69	—	12—64	20—60	—
Adrenalină+	11	—	3—16	5—20	—
Metanefrine++	—	—	<1 mg	0,1—0,4 mg	0,5—1 mg
AVM (Armstrong)++	—	—	2—6 mg	1—7 mg	1—5 mg
Dopamina+					>250

Pentru toate substanțele excreția se referă pe 24 ore
+ Pentru catecolamine totale, noradrenalină și adrenalină, ca și dopamină, valorile sînt exprimate în micrograme=mcg (gama)
++ Pentru metanefrine și AVM, valorile sînt exprimate în mg
Variațiile valorilor găsite de diferiții autori țin de tehnica folosită
Dozarea dopaminei nu prezintă interes în hta, ci în unele boli neurologice

Tabel 2

Concentrația plasmatică a catecolaminelor în condiții normale

	Gitlow	Siegenthaler-Endres
Noradrenalina	3 —20 mcg/l	1—6 mcg/l
Adrenalina	0,1— 0,6 mcg/l	1 mcg/l

Mecanismul de acțiune al catecolaminelor se fundamentează pe definiția și clasificarea funcțională clasică a receptorilor adrenergici dată de Ahlquist în 1948, care deosebește:

— α receptori, cu efecte de excitație, creșterea tonusului musculaturii netede: teritoriul vascular (vasoconstricție), bronșii, dilatator irian, sfincter, intestinele; contracție uterină, splenocontracție; în plus, glicogenoliză hepatică;

Scanned with OKEN Scanner

— β receptori, cu efecte de inhibiție, relaxarea fibrelor musculare netede: vasele (afară de coronare), bronșii, intestin, vezică, relaxare uterină; stimulare cardiacă; în plus, glicogenoliză musculară, lipoliză, acțiune nervos centrală.

β receptorii ar prezenta două subtipuri (12): β_1 în inimă și β_2 în bronșii.

S-au mai descris γ receptori (Furchgott, 1950) și δ receptori (date încă neconfirmate) (9, 33, 36, 39).

Cele două tipuri de receptori adrenergici pot fi blocate sau stimulate prin diferite droguri (40, 41, 42, 43, 44).

Răspîndirea în organism a receptorilor adrenergici și proprietățile fiziologice comparate ale noradrenalinei și adrenalinei sînt redate în tabelele 3 și 4.

Tabel 3

Repartiția receptorilor adrenergici la nivelul diferitelor organe

Organe		Receptori
Cord:	ritm	β
	contractilitate	
	excitabilitate	
	conducere	
Vase:	piele — mucoase	α
	mușchi	β
	coronare	β
Mușchi bronșici		β
Tractus intestinal		α
Splină		α
Vezică urinară		β
Ochi: pupilă		α
Uter		α
Mușchi pilomotori		α
Glicogenoliză:	— ficat	α și β
	— mușchi	β

după Dallocchio M. și col. 1971

Studiile moderne de biochimie moleculară privitoare la acțiunea la nivelul receptorilor adrenergici (unde se află molecule ATP) și lucrările mai recente ale lui Sutherland și col. (cit. 12) cu privire la rolul adenozinmonofosfatului ciclic (AMP-ciclic) ca mediator intracelular al acțiunii noradrenalinei, au permis unele detalii (12, 36):

α receptorii necesită, pentru a se produce contracția musculaturii netede vasculare, prezența unui nucleu imidazol (gruparea NH ar fi suportul efectului) în timp ce

β receptorii, prin prezența adenilciclazei se produce AMP-ciclic („cel de al doilea mesager" după Sutherland), care declanșează activitatea celulară prin mecanisme enzimatice proprii (efectul β s-ar explica prin chelația unui metal).

Efectele α și β se pot schematiza ierarhic astfel (45):

Efecte α = Nor A > Adr > Iso

Efecte β = Iso > Adr > Nor A

Tabel 4

Acțiunile fiziologice comparate ale noradrenalinei și adrenalinei

	Noradrenalină	Adrenalină
Circulație periferică		
Rezistență periferică	+++	0
Arterioloconstricție	+++	—
Venoconstricție	+++	+
Tensiune arterială (sistolă/diastolă)	+++/+++	+/0
Inimă		
Frecvența pulsului	—	+++
Volumul minut	0	+++
Metabolism		
Metabolism bazal	+	++
Glicemie	+	+++
Acizi grași liberi	0	++
Lumenul bronșic	—	+++
Stimularea SNC	0	++
Inhibiția digestiei	+	++
Sînge (leucocitoză cu eozinofilie)	+	++

+ = stimulare; — = inhibiție
SNC=sistem nervos central

după Siegenthaler W. și Endres P. 1970

Corelații clinice.

Activitatea nervoasă simpatică constituie unul din factorii importanți hemodinamici ai presiunii arteriale, întrucît influențează cordul (frecvența cardiacă, contractilitatea miocardului și viteza de ejecție), tonusul arteriolar și rezistența periferică, precum și capacitatea venoasă și volumul sanghin central (46).

Pornind de la datele de biochimie, fiziologie și farmacologie, s-a căutat, pe de o parte, a se lămuri rolul catecolaminelor în etiopatogenia hta, pe de altă parte, descoperirea unui tratament corespunzător, prin influențarea sistemului simpatoadrenergic.

În acest sens, în perioada 1925—1940, diferite tipuri de intervenții chirurgicale pe simpatic și suprarenală, mai mult sau mai puțin extinse (Adson; Grimson; Peet; Smithwick și Thompson ș. a.) duceau, în procente variate, la scăderea temporară a tensiunii arteriale. Odată însă cu introducerea, de către Acheson și Pereira, în 1946 (6) a clorurei de tetraetilamoniu ca primul blocant ganglionar, se documenta posibilitatea unei „simpatectomii chimice". Astfel o eră nouă, a medicației antihipertensive „simpatoplegice" (44) se profila, care, la diferite nivele ale sistemului nervos simpatic: centri superiori, ganglion autonom sau terminație nervoasă postganglionară în special, interferează și deprimă, în grade variabile și prin mecanisme diferite, activitatea simpatoadrenergică (40, 41, 44).

Acțiunea farmacodinamică a medicației simpatoplegice în hta poate fi:

— modificarea cantității de catecolamine la nivelul receptorilor influențînd, printr-un triplu mecanism: sinteza, distrugerea sau excreția-reabsorbția

— blocarea receptorilor β

În raport cu locul acțiunii, putem deosebi (12, 24):

1. acțiune centrală: clonidina (efect α—adrenergic ?), α-metildopa;
2. paralizia transmiterii ganglionare: ganglioplegicele;
3. acțiune la fibra postganglionară simpatică:

— depletiție tisulară (rezerpina)

— inhibiția liberării noradrenalinei prin influxul nervos: guanetidina și derivații săi

— falși neurotransmițători: α-metildopa.

4. acțiunea asupra receptorilor adrenergici: beta-blocanți și alfa-adrenolitice.

Succesul — uneori empiric — al procedurilor terapeutice, confirma astfel datele cunoscute din fiziologie despre intervenția sistemului nervos simpatic și a catecolaminelor, în reglarea presiunii arteriale și sugera ideea rolului lor în declanșarea și menținerea unei presiuni arteriale crescute, în hta es. Dealtfel, unele simptome clinice de tulburare a activității simpatice se pot întîlni în hta (în afara feocromocitomului) ca: paloare, roșeață, rash-uri trecătoare, transpirații, tahicardie și palpitații, tremurături. Dovada acestei „hiperactivități simpatice" a fost căutată, atît experimental cît și la om, prin studiul metabolismului catecolaminelor: fie măsurarea excreției urinare a noradrenalinei și adrenalinei și metaboliților săi, socotită indice al sintezei și eliberării lor, fie a concentrației lor plasmatice. Confruntată cu dificultăți de metodă și tehnică, cu toate ameliorările evidente în decursul timpului, studiile întreprinse, multe din ele prin comparația între normotensivi și hipertensivi sau sub influența drogurilor, căutau a decela existența sau nu a unei excesive activități simpatice în hta.

Înainte de a rezuma parte din foarte numeroasele cercetări în acest sens — unele contradictorii — este de observat (Nestel și Esler — 47):

— o excreție mărită de catecolamine nu înseamnă obligator activitate simpatică crescută;

— un debit normal de catecolamine nu înlătură posibilitatea unei hiperactivității simpatice.

În 1962, Gitlow S. E. și col. (1), parcurgînd lucrări anterioare asupra metabolismului noradrenalinei în hta es., observau că cercetările de pînă atunci referitor la ecreția urinară a catecolaminelor, arătau fie cantități ușor crescute (Holtz P. și col.; von Euler; Goldenberg M; ș. a.) fie scăzute (Müller P. și col.), fie normale. Și alți cercetători (Stott și Robinson; Ikama) (cit. 48, 49, 50) au găsit creșteri ușoare, dar nesemnificative față de normotensivi, ale catecolaminelor urinare la hipertensivi. Dimpotrivă, Brunjes, în 1964 (51) constată o scădere a lor în hta. Și dozările urinare ale metanefrinelor sau AVM nu confirmă o creștere semnificativă în hta es. Puech P. și col. (30) constată o excreție mărită a AVM în hta „menopauzală" (doar 5 cazuri), sugerînd ca explicație „o hiperfuncție diencefalosimpatică mai curînd decît medulosuprarenală". Făcînd revista rezultatelor pînă la acea dată (1962) Roth G. M. (6) conchidea la negarea atît a unei producții anormale de catecolamine, cît și a unei inactivări defectuoase a lor. După stress mental

și ortostatic, Nestel și Esler (47) (1970) au găsit creșterea excreției urinare de noradrenalină la persoanele hipertensive, în corelație cu creșterile tensionale și au interpretat aceasta ca o dovadă a hiperactivității simpatice. Geffen L. B. și col. (52), Phelan E. L. (53) vorbesc de un turnover accelerat al noradrenalinei în hta, iar Burnstock G. și col. (42) imaginează un nou model al joncțiunii neuromusculare vasculare, capabil a explica mai bine activitatea fibrelor musculare de pe partea intimală.

Cercetările lui Manger W. M. (54) — 1962 —de dozare în sîngele venos și arterial a adrenalinei și noradrenalinei (prin metoda fluorimetrică Weil-Malherbe și Bone), la bolnavi cu diverse forme de hta (excepție feocromocitomul), arată că rar pot fi incriminate catecolaminele în producerea hta, cu atît mai mult cu cît metoda folosită nu permitea a diferenția procentul, din totalul catecolaminelor, provenit din medulosuprarenală sau secretat la terminațiile nervoase simpatice.

Aplicînd o metodă de 10 ori mai sensibilă, dublu izotopică, în determinarea catecolaminelor plasmatice, Engelman K. și col. (1970) (32) găsesc următoarele concentrații :

Nr. cazuri	conc. plasmatică/l	deviația standard
Hipertensivi 18	0,45 mcg	± 0,16 mcg
Normotensivi 32	0,24 mcg	± 0,07 mcg

Determinînd catecolaminele plasmatice la 27 hipertensivi față de 25 martori, De Quattro și Chan (1972) (55) constată o medie mai crescută cu 30% în clinostatism (mai ales la femei), admițînd că „disfuncția nervoasă simpatică este un factor patogenic în hta es.“

Analiza atentă relevă atît în studiul lui Engelman și col. cît și a lui De Quattro și Chan, că valorile constatate la normo- și hipertensivi se suprapun deseori.

Gitlow (1971) descrie anomalii ale captării noradrenalinei la bolnavi cu hta es. (56).

Louis W. J. și col. (1973) (57, 58) fac un studiu (31 cazuri cu hta es.) cu o tehnică radioenzimatică similară aceleia folosită de De Quattro, din care se degajă următoarele :

a) între presiunea diastolică și concentrația plasmatică a noradrenalinei există o strictă corelație ($r = 0{,}741$, $p < 0{,}001$) ;

b) după blocada ganglionară cu bitartrat de pentolinium (ansolysen) s-a constatat o corelație net semnificativă între modificarea tensiunii arteriale și cea a noradrenalinei plasmatice ($r = 0{,}813$, $p < 0{,}001$). Hipertensivii cu valorile tensionale cele mai ridicate au prezentat cele mai nete scăderi tensionale și ale concentrației plasmatice în noradrenalină. În lumina acestor rezultate se admitea că „hiperactivitatea simpatică poate fi o componentă certă în hta es.“.

De Quattro și col. (1973) (26) nu găsesc anomalii de turnover al noradrenalinei, la majoritatea hipertensivilor analizați prin tehnica dopa ^{3}H.

Cu privire la dopamină, unii cercetători au relevat la hipertensivi o excreție cu 50% mai mare ca la normotensivi (Serrano P.A. și col. 31) iar Kuchel O. și col. (cit. De Quattro) (55) sînt impresionați de micșorarea raportului

dopamină/noradrenalină la hipertensivi, ceea ce ar explica modificări ale fluxului sanghin regional în hta.

Nu este lipsit de interes a aminti acele cercetări care atestă influența sistemului simpatic în eliberarea de renină de către rinichi (Green; Scornik; Vander ș. a.) (cit. 55), în timp ce Dustan H. P. și col. (59) au dovedit că influențe hemodinamice, reglate de activitatea simpatică vasomotorie (ca reîntoarcerea venoasă, indexul cardiac sau viteza de ejecție a ventriculului stîng) stimulează secreția de renină. După Vandongen și col. (1973) (60) secreția de renină ar putea fi independentă de inervația simpatică renală (cercetări pe rinichiul izolat de șobolan), catecolaminele acționînd direct intrarenal (fapt confirmat de experiențe pe suspensii de celule renale corticale sau secțiuni de rinichi) (cit. 26). Cercetările mai recente (61, 62) ale lui Bühler F. R., Laragh J. și col., care dezvăluie suprimarea secreției de renină prin propranolol, întăresc ipoteza intervenției sistemului nervos beta-adrenergic în secreția anormală de renină, caracteristică umorală întîlnită la peste jumătate din bolnavii atinși de hta, diferite forme: esențială, renală, renovasculară și malignă.

Într-o revistă generală asupra rolului factorilor neurogeni (activitatea simpatică) în hta, pe baza datelor clinice, experimentale și biochimice, De Quattro și Miura (26) admit existența unei: 1. *„disfuncții" simpatice primare*, exprimată printr-o excreție urinară mărită într-un procent de 5—17% din cazuri și a incidenței concentrației plasmatice crescute în 26—75% din cazuri, care poate fi legată de tulburări ale metabolismului noradrenalinei și, în paralel, stimulării reninei plasmatice, recte angiotensinei II (s-au găsit relații directe între concentrația catecolaminelor plasmatice și activitatea reninei plasmatice); 2. *„disfuncții" simpatice secundare* în hta prin hipervolemie (în pielonefrită sau glomerulonefrită sau sindrom mineralocorticoid) sau în hta prin ischemie (hta renovasculară). Rolul disfuncției simpatice, dacă nu primar, el apare măcar permisiv, auxiliar.

S-ar părea că în pofida impresiei clinice, a rezultatelor terapeutice și datelor de fiziologie, a existenței unei hiperactivități simpatice în hta es., dozările catecolaminelor și metaboliților lor, în urină sau sînge, nu au adus o dovadă definitivă în susținerea acestui punct de vedere.

Dacă deci nu este vorba de o hiperproducție de noradrenalină sau altă anomalie metabolică, s-a emis o altă ipoteză (Mendlowitz M.): aceea a unei hiperreactivități vasculare față de substanțele vasoactive ce acționează la nivelul receptorului neuromotor. Ar putea fi vorba de două mecanisme (63, 64, 65):

1. *o tulburare în inactivarea enzimatică a noradrenalinei* la nivelul terminației simpatice, fie prin insuficiență de MAO, fie de COMT. Cauza ar fi un defect genetic — o genă sau gene anormale —care produce proteină (proteine) anormală și care, fie direct, fie indirect, afectează sistemul nervos simpatic sau receptorul vascular (sau ambele) (66);

2. *o modificare a gradientului electrolitic intra/extracelular*, cu creșterea concentrației de sodiu în peretele arteriolar, ceea ce antrenează un răspuns (vasoconstrictor) exagerat față de noradrenalină (Doyle și Fraser; Green) (cit. 26) și angiotensină II.

În 1954, trăgînd concluziile la un simpozion asupra factorilor umorali și neurogeni în hta (67), Pickering afirma : „Eu aveam convingerea certă că adrenalina și noradrenalina nu aveau nimic de-a face cu hta es. Acesta a persistat pînă de curînd, cînd von Euler a prezentat aspectele excreției noradrenalinei". După două decenii de intense studii asupra implicațiilor sistemului nervos simpatic în hta es. și alte forme, problema rolului catecolaminelor nu s-a elucidat definitiv și ne putem întreba și astăzi cînd a avut Pickering dreptate.

Implicațiile directe ale excesului de hormoni medulosuprarenalieni — adrenalină și noradrenalină — în hta din feocromocitom, vor fi discutate la capitolul hipertensiunea endocrină. Tabelul 5 reproduce (după Sturm A. jr. și col.) (68) cauzele hta prin producție mărită de catecolamine.

Tabel 5

Cauzele hipertensiunii arteriale prin producție mărită de catecolamine

Feocromocitom — Feocromoblastom
Neuroblastoma sympathicum
Pseudofeocromocitom
Hiperplazie medulosuprarenaliană
Tonus simpatic mărit
Polinevrite/polineuropatii
Porfiria acută
Intoxicația cu thaliu
Abuz de nicotină
Poliradiculita Guillain-Barré
Sindromul Feer (acrodinia)
„Cheese-disease"
Terapia cu IMAO

după Sturm A. jr., 1970

2. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

În 1973 s-au împlinit trei sferturi de veac de cînd Robert Tigerdstedt, lucrînd împreună cu Bergman P. G. de la Karolinska Institutet din Stokholm, obțineau o creștere prelungită a presiunii arteriale prin injectarea de extracte de rinichi de iepure, la iepuri anesteziați. Ei atribuiau acest fapt prezenței, în extractul respectiv, a unei substanțe vasopresorii, numită renină. Prin aceasta se confirma observația clasic cunoscută de la Richard Bright (1830) cu privire la legătura dintre rinichi și hta. Renina a fost apoi uitată și chiar negată, pentru ca experiențele elegante și convingătoare a lui Harry Goldblatt (Cleveland) — 1934 — care au demonstrat producerea experimentală a hta persistente prin constricția arterei renale, să readucă în discuție posibilitatea unui mecanism umoral în patogenia hta umane. Această ipoteză avea să fie confirmată, în clinica umană, abia mai tîrziu, prin descoperirea cazurilor de hta prin stenoză de arteră renală — așa-zisul „Goldblatt uman" — ceea ce se cunoaște astăzi sub denumirea de hta renovasculară. Cercetările școlii argentiniene, prin Braun-Ménendez și col. pe de o parte, cele ale școlii americane din Cleveland, prin Page I. H. și Helmer, pe de altă parte, au condus în 1939, la descoperirea angiotensinei „o substanță presorie cristalină", rezultat al acțiunii dintre renină și un activator al reninei", după cum se exprimau Page și Helmer, în articolul original (1, 4, 9).

De fapt, denumirea de „*angiotensină*" este un termen hibrid, rezultat din combinarea celui de hiper*tensină* (Braun-Ménendez) și *angio*tonină (Page), în urma discuțiilor purtate și înțelegerii survenite între reprezentanții celor

două școli, la Ann Arbor (S.U.A.), în 1958. Un nou impuls a fost dat prin lămurirea structurii chimice și reușita sintezei angiotensinei, aproape concomitent, de către Schwyzer și col. (2, 4, 5, 6) Bumpus, Schwarz și Page (1957) și Rittel W. și col. (1957). Prin aceasta s-a dat posibilitatea dozării reninei și angiotensinei, a cărei utilitate clinică s-a dovedit în unele forme de hta secundară în special. În ultimii 10 ani, un enorm material a fost publicat cu privire la proprietățile fiziologice ale angiotensinei, substratul morfologic al reninei și mecanismele sale de reglare, implicațiile clinice (2, 3, 6, 7, 8). Două observații importante au lărgit cadrul sistemului renină-angiotensină (SRA) : 1) demonstrarea de către Deane și Masson (1951), a hipertrofiei zonei glomerulare a corticosuprarenalei prin injectarea de renină și angiotensină (9) ; 2) dovedirea de către Gross R. și col. (9) că în rinichiul pensat, tip Goldblatt, hiperproducția de renină și hipergranulația celulelor juxtaglomerulare se însoțește concomitent de hipertrofia zonei glomerulare corticosuprarenaliene și hipersecreție de aldosteron (2, 3, 8, 9). Dependența secreției de aldosteron, de nivelul plasmatic al angiotensinei II (A II), a fost arătată ulterior de cercetători ca Davis și col., Genest și col., Laragh și col. etc. (9, 10). Adăugînd la aceasta, intervenția aldosteronului în balanța sodiului și, indirect, în volemia sanghină, s-a ajuns la cadrul larg al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), unul din mecanismele umorale de o deosebită valoare în homeostazia arterială și echilibrul sodiului în organism (3, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14).

Planul expunerii va fi următorul :

renina, proprietăți fizico-chimice
formarea angiotensinei I și II
aparatul juxtaglomerular, substratul morfologic al secreției de renină
efectele fiziologice ale angiotensinei II
mecanismele reglării secreției de renină
metode de dozare a activității renină-angiotensinei
aldosteronul : structură chimică, biosinteză, metabolism, acțiuni fiziologice și metode de dozare
SRAA în hta

Renina este o enzimă proteolitică, o α_2-globulină, cu greutatea moleculară 42.000 (14, 15, 16), a cărei semi-viață este 30 minute (7, 9, 14, 28). O veche metodă de a obține renină este cea a lui Haas, Lamfrem și Goldblatt (1953), care utiliza fracționarea prin alcool la rece și precipitarea cu sulfat de amoniu (15). În ciuda tuturor progreselor de purificare a proteinelor (cromatografie, filtrare moleculară pe gel, ultracentrifugare, electroforeză), nu s-a reușit a obține renină în stare pură iar structura sa chimică rămîne încă necunoscută (7, 8, 9, 10, 11, 16).

După Skeggs și col. (6, 7) ar exista 4 izoenzime ale reninei (separate prin cromatografie), care posedă aceeași constantă Michaelis atunci cînd sînt puse în contact cu substrat de porc.

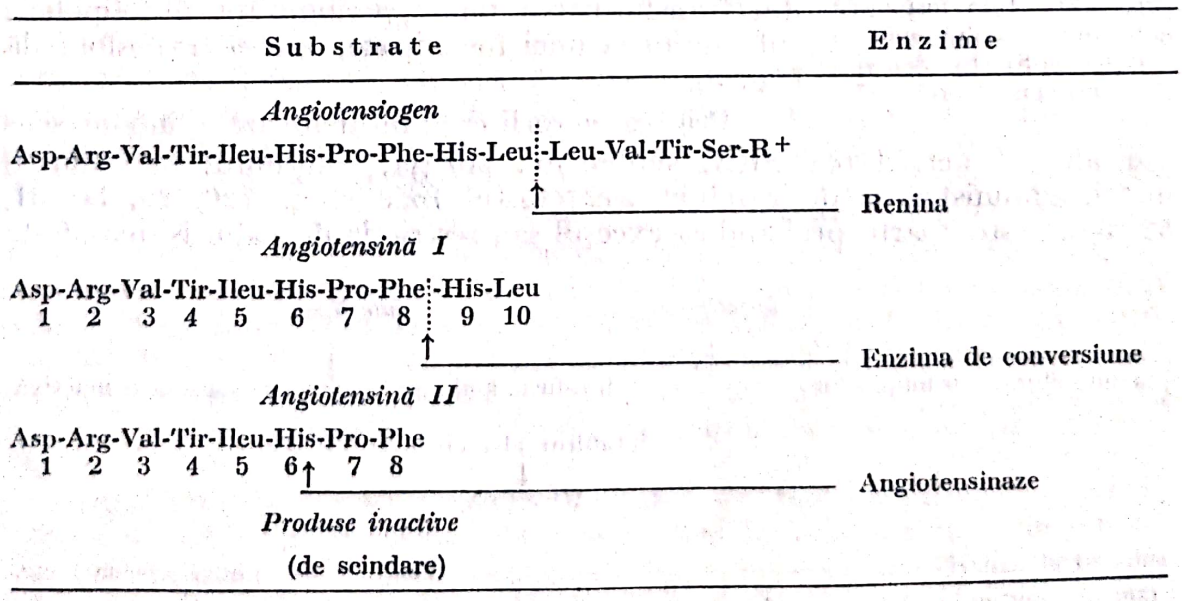
În 1966, Tubash și Peart (cit. 14, 16, 18), utilizînd cromatografia pe coloană, au obținut o renină semipurificată, cu o greutate moleculară identică cu cea de porc. În stare uscată, renina se poate păstra un an, iar în soluție neutră sau ușor acidă, cu toluol sau alte substanțe conservante, ră-

Scanned with OKEN Scanner

mîne activă, la frigider, cîteva luni (14, 15, 16, 18). Se distruge la 56°C, este nedializabilă, solubilă în apă și insolubilă în solvenți organici : alcool și acetonă. Precipită cu sulfat de amoniu (pH = 6) sau soluție saturată de sulfat de magneziu. Dă reacții pozitive cu biuretul, reactivul Millon, diazoreactiv Ehrlich și negative cu benzidina (10, 15, 16, 18). Pickering (18) admite posibilitatea existenței a diferite forme de renină, care se pot diferenția după două criterii : rezistența la alcool și obținerea din fracțiunea mitocondrială prin ultracentrifugare.

Inactivarea reninei în ficat, dovedită de Heacox și col. (19) pune în discuție în ce măsură o tulburare în acest proces poate interveni în dezvoltarea hta ; cercetarea menționată neagă splinei, pancreasului sau tractusului digestiv vreun rol în acest sens. Prezența unei substanțe „reninlike" în urină (Brown J. J. și col.) (20) ridică ipoteza participării rinichiului în inactivarea/eliminarea reninei. Dozînd activitatea reninei în sîngele venos periferic și vena hepatică (prin vena femurală — procedeul Seldinger), la 12 bolnavi cu hta renovasculară și 6 cu hta es., Kokot F. (21) constată o diferență la limită ($p < 0,05$) iar la unicul caz de ciroză hepatică decompensată, inactivarea hepatică a reninei nu diferea mult de cea a bolnavilor.

Formarea angiotensinei. De fapt, renina acționează asupra unui substrat („renin substrate"), sintetizat de către ficat și numit angiotensinogen. Este tot o α_2-globulină și anume un tetradecapeptid, care circulă în plasma sanghină. Din acest complex macromolecular, renina liberează, la nivelul legăturii leu-leu, un decapepid (din 10 aminoacizi), angiotensina I, a cărei secvență a aminoacizilor este redată în fig. 1.A I ar fi identică la toate animalele, singura diferență putînd consta în cel de al 5-lea aminoacid, care poate fi valină (bou) sau izoleucină (cal, porc) — după Page și Bumpus (cit. 22). O enzimă „de conversiune", activată de ionii monovalenți și inactivată



\+ = restul moleculei de proteină

după Lim K. B., 1974 și Thurau K., 1974

Fig. 1. Schema reacțiilor de formare și degradare a angiotensinei II, sub influența enzimelor

de pH foarte acid, izolată de echipa lui Skeggs (10, 14, 16, 21, 22) acționează imediat asupra A I, detașînd 2 aminoacizi terminali: histidina și leucina; se obține un octopeptid, A II, adevăratul polipeptid vasopresiv (27, 28, 29, 31, 32, 33).

Pentru a se menține un echilibru între efect și acțiunea retrogradă, există în sînge niște peptidaze, care degradează și transformă ambele angiotensine în substanțe inactive, polipeptide cu 6, 5 sau 4 aminoacizi, lipsite de orice acțiune biologică. Aceste enzime poartă numele de *angiotensinaze*. Este vorba de o unică angiotensinază sau mai multe? Khairallah și Page (23) deosebesc în plasmă 3 enzime ce hidrolizează angiotensina II: angiotensinaza A_1 (o aminopeptidază care cere prezența Ca^{++} și pH optim 7,4), angiotensinaza A_2 (tot o aminopeptidază care nu cere prezența Ca^{++} și pH optim 7,4) și o angiotensinază B (o endopeptidază, care nu cere cofactor și are pH optim 5,8—6,0).

Este de asemenea foarte probabil să existe *activatori* și *inhibitori* ai reninei. Ultimii au fost mai bine studiați. Ar fi vorba de un fosfolipid (izolat din rinichiul de cîine), aproape identic cu fosfatidilserina (fig. 2) (7, 24). El ar avea capacitatea de a inhiba complet reacțiile reninei de cîine cu renin-substratul de cîine in vitro iar injecțiile intramusculare zilnice cu acest compus reduc tensiunea arterială a șobolanilor cu hta renală cronică (Subha Sen) (24). Fosfolipidul descris de Sen, Smeby și Bumpus (1967), nu este identic cu prostaglandina E_1 și nici cu alte lipide vasodepresive izolate din rinichi (cum ar fi cea a lui Hamilton și Grollman —1958) (cit. 24). Mai recent, Smeby și Bumpus (1971) (7) arată că adevăratul inhibitor al reninei rezultă din transformarea unui „preinhibitor fosfolipidic", sub acțiunea unei fosfolipaze, într-o lizofosfolipidă (fig. 3).

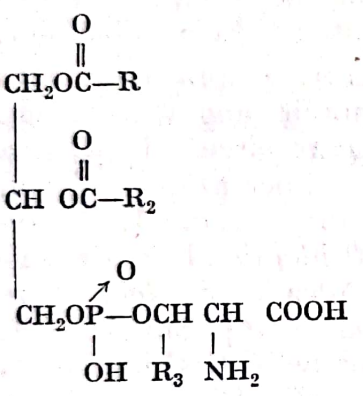


Fig. 2 Structura fosfolipidului (inhibitorului reninei) izolat de Smeby, Sen și Bumpus (1967)

Printre factorii care influențează — într-un sens sau altul — activitatea SRA, subliniem: poziția, conținutul în sodiu al dietei, administrarea de salidiuretice, efortul fizic ș. a. (26, 29, 30, 31, 32, 33). Este foarte probabil că excesul sau restricția de sodiu își manifestă

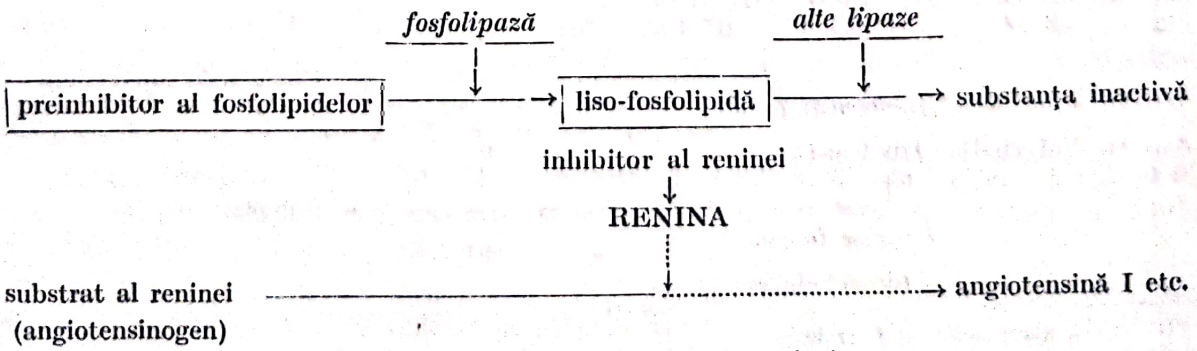


Fig. 3. Schema sistemului inhibitor al reninei

(după Lim K. B. 1974)

acțiunea asupra secreției de renină prin modificarea volumului plasmatic (3, 7, 8, 33). Există de asemenea un mecanism „feed-back", cibernetic, de control al secreției de renină : excesul de A II, chiar fără intervenția aldosteronului, reduce secreția de renină (22, 33).

Tabelul 1 (după Lim K. B., 1974) (7) rezumă factorii ce influențează activitatea reninei plasmatice (arp) și formarea A II.

Tabel 1

Factori care influențează activitatea reninei plasmatice

ARP este *mărit* prin :	ARP este *scăzut* prin :
— ortostatism	— aport de sodiu
— depleție sodică	— mărirea volumului plasmatic
— hemoragie	— creșterea tensiunii arteriale
— depleție în apă	— electroliți : K^+, Mg^+
— hipotensiune	— hormoni : vasopresină, angiotensină, aldosteron, dezoxicorticosteron, glucocorticosteroizi
— stimularea nervilor renali	
— hormoni : ACTH, adrenalină, noradrenalină	— medicamente : între altele alfa-metil-dopa, carbenoxolon, propranolol
— medicamente : diuretice, laxative, contraceptive orale, tuberculostatice	
— hipoxie	

după Lim K.B., 1974

Aparatul juxtaglomerular (ap jg). Cercetările optice și electronmicroscopice au conchis că ap jg, aflat la nivelul polului vascular al glomerulului și descris de diverși cercetători în decursul anilor (Ruyter 1925, Oberling 1927, Okkels 1929 și, mai ales, Goormaghtigh între 1932—1942) reprezintă substratul morfologic al secreției de renină (3, 6, 7, 22, 34, 34 b, 35). Trei părți compun ap jg : 1) celulele epitelioide granulare situate în tunica medie a arteriolei aferente ; 2) lacis-ul sau Polkissen („perniță polară" după Zimmerman), o îngrămădire celulară ce umple unghiul obtuz cuprins între cele 2 arteriole ; este vorba de „celule sărace în protoplasmă, cu nuclei fuziformi și înconjurați de o rețea de membrane bazale" denumite celulele lui Goormaghtigh sau celulele lacis-ului (Oberling și Hatt) ; nu posedă capacitate secretorie iar funcția lor nu este încă lămurită (Hatt și Rojo-Ortega, 1970) (34, 35, 36) ; și 3) „macula densa" (denumire dată de Zimmerman), acea porțiune a tubului contort distal, care, ocolind hilul vascular glomerular, este în contact succesiv cu arteriola aferentă, lacis și arteriola eferentă (fig. 4).

Argumente în favoarea ipotezei (emisă de Goormaghtigh) că ap jg este locul producției de renină, sînt numeroase. În primul rînd, prin tehnici de microdisecție, Cook și Pickering (cit. 18) izolează glomerulii renali și perfuzează în artera renală o suspensie de particule de oxid de fier, care se opresc în capilarele glomerulare ; cortexul este apoi broiat, pus în suspensie în soluție salină și trecut lent în cîmpul unui electromagnet, care reține

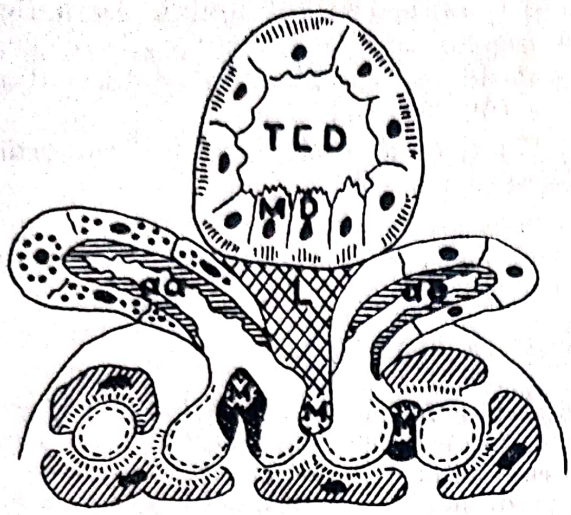


Fig. 4. Aparatul juxtaglomerular — schemă *(după Hatt P.Y., 1969)*

glomerulii: în toate cazurile concentrația în renină a glomerulilor era mult mai mare ca în țesutul neglomerular. Mai mult, folosind o „microghilotină", autorii separă glomerulii în două jumătăți, una conținînd polul vascular, alta cel opus și notează că toată renina extractibilă se află în jumătatea ce conținea polul vascular (deci nu în floculus). În sfîrșit, prin ultracentrifugare în mediu de sucroză, Cook și col. au putut localiza renina în interiorul granulelor celulelor juxtaglomerulare afibrilare (Goormaghtigh) sau epitelioide (Ruyter). Tot prin microdisecție, Bing J. (cit. 34) și Kazimierszczak J., conchid în același sens, cu deosebirea că renina o localizează la nivelul maculei densa, iar nu în peretele arteriolei aferente.

Un alt grup de studii stabilesc un paralelism între gradul de granulație (numărul de granule), activitatea histochimică a acestor structuri și cantitatea de renină extractibilă din rinichi (22, 34).

Gradul de granulație se poate aprecia fie prin tehnica Hartroft (utilizată mai ales în cercetările pe animal), fie prin cea a lui Turgeon și Sommers (la om) (18, 33, 34).

Tehnica Hartroft folosește coloratia Bowie (granulele apar intens purpurii) și cu mărire adecvată se apreciază în toți glomerulii, în raport cu numărul de granulații, 4 grade, cifrate de la + la ++++. Printr-un calcul corespunzător se obține așa-zisul „index juxtaglomerular" (raportat la 100 glomeruli), care, la șobolani „normali", variază între 15—19. Cauzele de hipergranulație (ischemie renală, regim fără sodiu) cresc conținutul în renină, în timp ce cauzele de hipogranulație (sare + DOCA, rinichiul neischemiat) scad renina din rinichi.

Tehnica lui Turgeon și Sommers constă în a număra toate celulele din 25 ap jg, apreciind densitatea granulațiilor (4 tipuri). Numărul total de granulații pe 25 ap jg este 192 ± 21 (33).

Ambele tehnici prezintă dificultăți și unele variații, în condiții chiar identice.

Al treilea grup de argumente s-a putut obține prin metode histochimice specifice, care apreciază activitatea mitocondrială a celulelor juxtaglomerulare în raport cu bogăția în enzime glicolitice: glicocol 1 fosfat-dehidrogenază — prezentă în celulele epitelioide și glucoză 6 fosfat-dehidrogenază — prezentă în macula densa. După pensare unilaterală a arterei renale la șobolani se constată, din a 5-a zi, o creștere a activității enzimelor glicolitice în celulele epitelioide, în rinichiul respectiv (cit. 22, 33).

În sfîrșit, un argument convingător s-a adus prin cercetarea (Edelman și Hartroft) (10) anticorpilor fluorescenți antirenină (procedul Coons și Ka-

plan), care a demonstrat localizarea electivă a acestor anticorpi în celulele epitelioide granulare, din arteriola aferentă. Folosind o altă metodă, ultracentrifugarea broiatelor de rinichi, Chandra, Skelton și Bernardis (cit. 34) găsesc bogăție de renină tot în granulele de secreție din arteriola aferentă. Mai mult, culturi de celule izolate din cortex renal pot sintetiza și libera renina (Robertson A. L. și col.) (cit. 34, 36).

Există și argumente împotriva ipotezei localizării secreției de renină în ap jg : a) evidențierea reninei în mezo- și metanefros de porc embrionar, înaintea apariției ap jg ; b) absența reninei la unii pești prevăzuți cu ap jg ; c) originea extrarenală a reninei. Diferiți cercetători au pus în evidență prezența unei substanțe similare reninei în organe și țesute ca : uter de pisică gravidă (Bing și Faarup), glandele submaxilare la șoareci albi, placentă, ficat, sistem nervos central, lichidul amniotic etc. S-a pus întrebarea : renina este realmente produsă în afara rinichiului sau doar stocată în aceste țesuturi ? Un interes au suscitat cercetările la anefrici, dar rezultatele nu sînt univoce : Verniort (cit. 18, 22, 33) constată persistența a mici cantități de renină în plasma unor astfel de pacienți ; Berman și col. (37) în schimb, dozînd arp (în condiții de ortostatism și deshidratare), la 10 persoane anefrice nu găsesc renina în nici una din cele 61 determinări efectuate, în timp ce concentrația plasmatică a aldosteronului a fost normală la toți cei 10 anefrici (37), ceea ce sugerează intervenția altor mecanisme (ACTH ?), iar nu a SRA, în stimularea secreției de aldosteron (38, 39).

Oricum, actualmente, concluzia generală este : 1) ap jg este sediul elaborării reninei ; 2) există o relație directă între gradul de granulație a ap jg și conținutul în renină. Acest lucru rezultă clar din fig. 5 (după Faarup) care redă localizarea reninei și a celulelor granulate în arteriolele polului vascular glomerular (cit. 40).

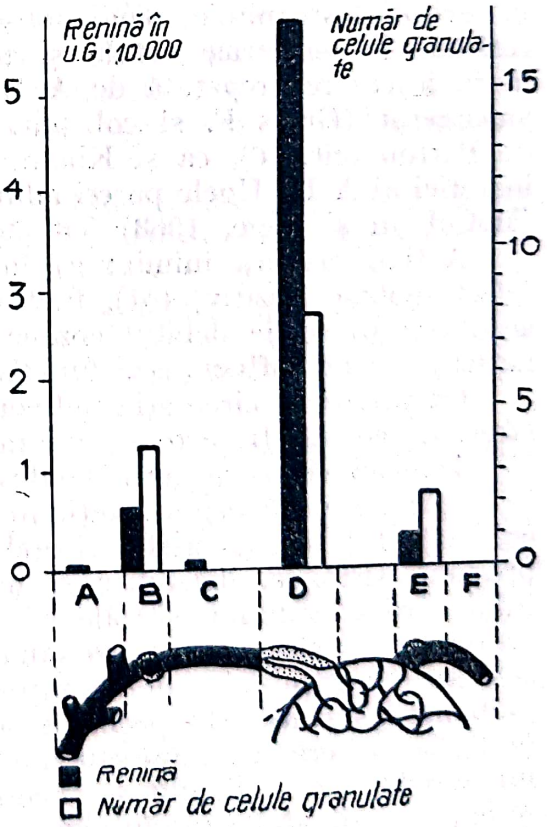


Fig. 5. Localizarea reninei și celulelor granulate (ce conțin renină) în arteriolele polului vascular glomerular
(după Faarup, 1971)

Efectele angiotensinei. Putem deosebi 3 efecte principale : circulatorii (vasculare), renale și controlul secreției de aldosteron (fig. 6).

1. *Efectele circulatorii.* A II este socotită ca cea mai puternică substanță vasopresorie cunoscută pînă astăzi (7, 14, 22, cit. 33). Astfel, comparativ cu noradrenalina, ar fi de 5—10 ori mai activă în acest sens (33, 41, 42, 43, 44, 45). Acțiunea sa vasopresivă se încadrează în acțiunea generală

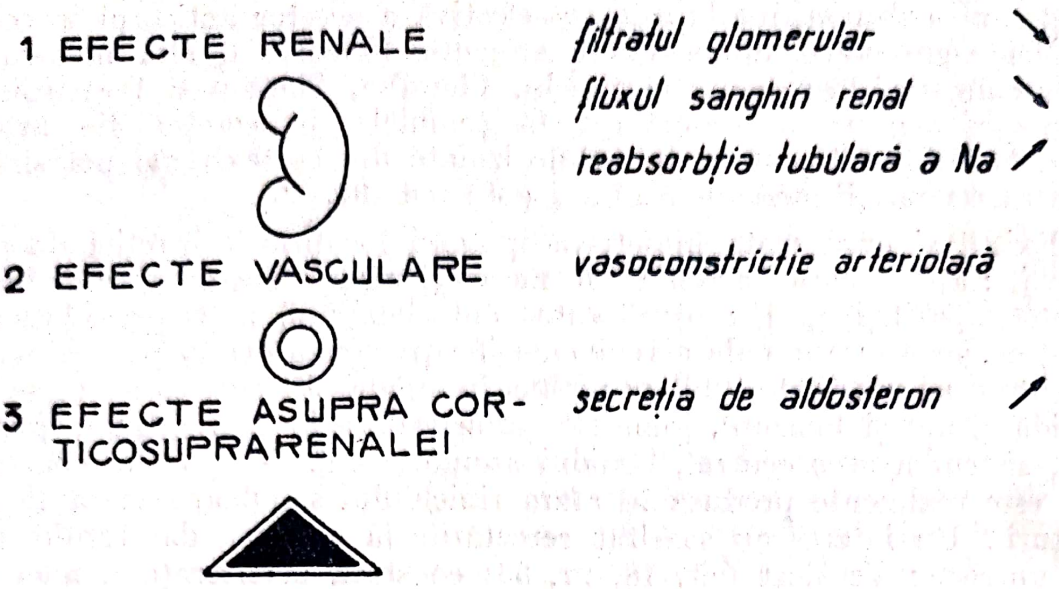


Fig. 6. Efectele renale, vasculare și asupra corticosuprarenalei ale reninei.

asupra musculaturii netede, datorîndu-se unei acțiuni vasoconstrictorii directe asupra musculaturii netede din peretele arteriolar (41, 45), în special în teritoriul splanhnic, renal, muscular și cutanat (33). Prin aceasta, cresc rezistențele periferice totale și presiunea arterială sistemică. După doze mari, injectarea repetată de A II pierde din efectul său (scade răspunsul vasopresor) (Gross F. și col. (cit. 14, 41), fenomen de tahifilaxie atribuit de Patton (cit. 16), ca și Khairallah și col. (1966), saturației receptorilor ipotetici ai A II. Unele păreri admit și liberarea de catecolamine prin A II (McCubbin și Page, 1963) (cit. 33).

Acțiuni asupra inimii: a) întărește forța de contracție ventriculară (efect inotrop pozitiv) (41), fapt ce contribuie și el la creșterea tensiunii sistolice; b) scade debitul coronarian, urmare a creșterii rezistenței coronariene; c) nu influențează funcția cronotropă și dromotropă a inimii (41).

Cu privire la circulația pulmonară, părerile sînt divergente: fie nici un efect, fie constricție arteriocapilară pulmonară (14, 28).

Tonusul venos nu ar fi modificat prin angiotensină.

Într-o revistă asupra acțiunii angiotensinei la om (1963), De Bono și col. (cit. 18) rezuma astfel efectele perfuziei de angiotensină: a) creșterea presiunii sistolice, diastolice și medii; b) bradicardie; c) reducerea debitului cardiac, volumul sistolic nemodificîndu-se; d) creșterea presiunii atriale drepte; e) nici o modificare sau creștere ușoară a mărimii inimii; f) ușoară scădere a volumului sanghin intratoracic; g) creșterea presiunii în artera pulmonară și constricție probabilă a vaselor de rezistență pulmonară; h) tendința la creșterea fluxului sanghin în mușchiul scheletic; i) scăderea fluxului sanghin la individul cu temperatură normală; creșterea fluxului la mînă, la individul supraîncălzit; j) scăderea fluxului sanghin hepatic; k) scăderea filtrației glomerulare și fluxului plasmatic renal, a diurezei, natriurezei și kaliurezei.

De notat că efectul vasopresiv al A II (ca și al reninei) este în relație liniară cu log dozei (cit. 18).

Scanned with OKEN Scanner

2. *Efectele renale* constau în:

a) scăderea fluxului plasmatic renal și creșterea filtrației glomerulare și a fracției de filtrare au fost dovedite, la cîine, pentru prima oară, de Corcoran și Page (9, 18); aceste modificări ar fi identice, la animal și om. Diminuarea fluxului plasmatic renal este explicată prin vasoconstricția arteriolelor aferente glomerulare (cit. 41).

b) acțiunea asupra tubului distal renal, modificînd reabsorbția de Na, fie direct, fie consecutiv redistribuției fluxului sanghin intrarenal (16, 22, 33).

De subliniat faptul că efectele renale sînt variabile la omul normotensiv și hipertensiv (14, 41), ca și în raport cu doza administrată și specia de animal.

Astfel, la omul normotensiv, se produce scăderea excreției de sodiu și reducerea filtratului glomerular și fluxului plasmatic renal (efect independent de aldosteron a cărui acțiune se instalează mai tîrziu, după 60 min); la hipertensivi, efect natriuretic, fără modificarea filtrației glomerulare. Lim K. B. (1974) (7) notează că A II în doze mici produce retenție de Na, în doze mari natriureză, însoțită — în proporții mai mici — de kaliureză.

La iepure și șobolan, dozele mici scad filtrația glomerulară și diureza, iar dozele mai mari declanșează o diureză profundă, însoțită de natriureză (Pickering și Prinzmetal — 1940; Brandt și Gruhn — 1948 (cit. 18).

În sfîrșit, amintim „fenomenul scăpării" („escape phenomenon") descris de Laragh J. și col. (1965) (cit. 18, 33): perfuziile prelungite de A II la normali produc inițial retenție de Na, urmată după 3—5 zile de natriureză, însoțită de scăderea natriemiei.

3. *Controlul secreției de aldosteron.* În 1965, Gross și col. (cit. 9, 10) conchideau că SRA posedă o triplă funcție: a) crește rezistența vasculară intrarenală; b) influențează reabsorbția tubulară a sodiului și c) stimulează secreția de aldosteron. Această a treia proprietate joacă un rol important atît în metabolismul electrolitic (Na—K), cît și în geneza unor forme de hta. Numeroase date confirmă rolul SRA în controlul secreției de aldosteron.

După ce Deane și Masson (1957) demonstraseră hipertrofia zonei glomerulare a corticosuprarenalei prin injectare de renină și angiotensină, Gross și col. (1958), practicînd transfuzii izovolumice la șobolani, conchideau că AII joacă rol principal în reglarea balanței sodice a organismului, prin intermediul glandei suprarenale (odată rinichii înlăturați, nu se mai modifică secreția de aldosteron) (10).

În 1959, Genest J. și col. pe de o parte, Laragh J. și col. pe de altă parte, arată că A II stimulează secreția de aldosteron; secreția este mai mare cînd A II este perfuzată direct în artera suprarenalei transplantate, decît atunci cînd este administrată intravenos, ceea ce sugerează un efect direct al A II asupra suprarenalei.

Dacă se adaugă A II (Kaplan și Bartter; Blair-West și col.) (10, 18, 33) la mediul de incubație, in vitro, a feliilor de suprarenală la bou, aceasta mărește mult secreția de aldosteron. Mai mult, Melby a demonstrat (18) creșteri de 3—12 ori a producției de aldosteron, cînd feliile de adenom cor-

titicosuprarenalian, de la bolnavi cu aldosteronism primar, erau incubate cu A II.

În sfîrșit, Wright și col. (1962) (10, 18) transplantează o glandă suprarenală la gît, într-o „buclă carotidiană" : glanda primește sînge prin artera carotidiană și îl elimină prin vena jugulară ; cealaltă glandă suprarenală fiind extirpată, numai suprarenala de la gît, transplantată, reprezintă țesutul adrenal. În atare condiții, scăderea aportului de sodiu și creșterea celui de potasiu, mărește secreția de aldosteron (prin intermediul SRA); și, mai evident, administrarea intravenoasă sau în doze mai mici a A II în artera carotidă, determină creșterea considerabilă a aldosteronului.

Este de reținut observația lui Gannong și col. (cit. 33), după care atît efectele vasopresorii cît și cele de stimulare ale secreției de aldosteron, pot fi neutralizate prin incubația prealabilă a preparatelor de renină, cu plasmă bogată în anticorpi antirenină.

4. Alte acțiuni de mai mică importanță : creșterea secreției de cortizol (33), mărirea concentrației serice a acizilor grași liberi și glucozei (41).

Mecanismele reglării secreției de renină. În etapa actuală, rezumînd marele număr de cercetări experimentale și la om referitor la acest subiect, Davis J. (35) conchide că 3 mari grupe de mecanisme ar interveni în controlul secreției/liberării reninei : 1) receptorii intrarenali, care sînt de 2 feluri : a) receptor vascular — baroreceptor —situat în arteriola aferentă și chimioreceptor, din macula densa ; 2) influența nervilor simpatici renali și 3) influența unor diverși agenți umorali (catecolamine, ionii Na și K, ADH, angiotensina II, estrogeni-androgeni și alți steroizi corticosuparenalieni). Autorul face oarecare distincție între sinteza reninei, care semnifică debitul pe minut al reninei în vena renală și eliberarea reninei, înțelegînd prin aceasta mișcarea reninei din celulele ap jg, în lumenul arteriolei aferente glomerulare. Privind dintr-un unghi puțin deosebit mecanismele de reglare a secreției/liberării reninei, putem deosebi :

1. teoria barorecepției (dezvoltată de Tobian) ;
2. teoria chemorecepției (emisă de Vander și Miller pe de o parte, Thurau și col. pe de alta) ;
3. rolul volorecepției (a receptorilor de volum) ;
4. intervenția nervilor simpatici renali și ai catecolaminelor.

Teoria *baroreceptorilor* (tensioreceptorilor) consideră că modificările de presiune, deci în distensia peretelui vascular la nivelul arteriolei aferente (Tobian), declanșează liberarea reninei de către celulele juxtaglomerulare. Acest semnal hemodinamic stă la bata ipotezei lui Tobian : o scădere în distensia arteriolei aferente în regiunea celulelor juxtaglomerulare produce liberare de renină, cu hipergranulație (1959) (7, 18, 33), concluzie la care a ajuns autorul după perfuzii de rinichi izolat. Nu ar fi vorba, așa cum ipoteza ischemiei renale interpretată simplist ar fi sugerat, doar de o reducere a fluxului sanghin renal. Dealtfel, cercetările lui Skinner, McCubbin și Page (46) au demonstrat că diminuarea presiunii de perfuzie, fără modificarea fluxului sanghin renal, constituie un stimul al secreției de renină.

Pentru a întări rolul receptorului vascular, s-a imaginat un model experimental de „rinichi nefiltrabil", care înlătură influența maculei densa

Scanned with OKEN Scanner

și a sodiului urinar. După ce se pensa artera renală, se ligatura/secționa ureterul și apoi, cîteva zile mai tîrziu, rinichiul contralateral era extirpat; pe rinichiul „nefiltrabil" se studia efectul produs de hemoragia acută și constricția aortică deasupra rinichilor, asupra reninei (cercetările lui Blaine E. H. și col., 1970) (47, 48). Cu un debitmetru se măsura fluxul sanghin renal și se aprecia concomitent secreția de renină în vena și artera renală. Creșterea secreției de renină față de cei doi excitanți menționați, arată posibilitatea liberării de renină, în lipsa influenței lui macula densa. Mai mult, în alte cercetări ulterioare (49), rinichiul a fost și denervat și s-a practicat o adrenalectomie (pentru a înlătura și simpaticul și catecolaminele): hemoragia acută și constricția aortică deasupra rinichilor se însoțeau de o importantă creștere a reninei. Este de notat, că în atare condiții experimentale, creșterea reninei era însoțită de hipovolemie, scăderea presiunii de perfuzie renală și creșterea rezistenței vasculare intrarenale.

Thurau K. (cit. 35), injectînd intrarenal papaverină (un miorelaxant direct al arteriolelor renale), bloca secreția de renină, după hemoragie, în rinichiul nefiltrabil și denervat, fapt confirmat și de cercetările lui Witty și col. (50, 51) — care producea constricție cavală inferioară — sau ale lui Gotschall și col. (cit. 52), care producea depletiție sodică.

Există și fapte care contrazic teoria barorecepției, cum ar fi:

— hipergranulația produsă numai prin regim sărac în sare și după suprarenalectomie sau hipo/degranulația din regimurile bogate în sare sau supraîncărcare cu DOCA (36);

— valorile crescute ale reninei constatate la femei gravide, al căror volum sanghin este mărit net (cit. 32).

Dacă Tobian socotea că semnalul specific perceput de receptorul vascular intrarenal era distensia diminuată a arteriolei aferente glomerulare, cercetările lui Eide și col. (53), cît și cele ale lui Davis și col. (35) susțin ipoteza că receptorul respectiv este sensibil la mai mulți stimuli și anume (35, 40): 1. modificări în gradientul de presiune transmural; 2. activitatea nervilor simpatici renali, ce controlează tonusul arteriolar; 3. factori miogenici intrinseci; 4. alterații ale componentelor elastice din peretele arteriolei.

Teoria *chemoreceptorilor* atribuie rolul principal lui macula densa. Astfel modificările concentrației sodiului sau osmolarității în prima parte a tubului distal, în regiunea lui macula densa, sînt percepute de chemoreceptorii localizați aici. Ipoteza rolului lui macula densa pleacă de la cercetarea lui Vander și Miller (1964) (cit. 14, 33), care au prevenit prin diuretice creșterea obișnuită a secreției de renină după constricție aortică. Explicația dată a fost că diureticele măreau concentrația sodiului în macula densa și blocau în acest mod creșterea liberării de renină; conchideau că scăderea concentrației sodiului în macula densa constituie stimulul secreției de renină. În opoziție cu opinia lui Vander, Thurau și col. (cit. 35, 54) consideră că creșterea concentrației în sodiu în lichidul tubular de la macula densa duce la liberarea reninei (cercetări prin micropuncții). Autorul propunea următoarea înlănțuire a modificărilor (54): „creșterea liberării de renină secundar creșterii concentrației de sodiu în lichidul tubular ce perfuzează macula densa, formare locală de A II în celulele juxtaglomerulare, constricția arteriolei aferente și scăderea filtrației glomerulare, cu colaps al tubului proximal".

Thurau și col. consideră ionul sodiu necesar pentru acest răspuns. Cercetările lui Nash și col. (55) susțin mecanismul sensitivității intrarenale la sodiu (se vorbește de așa-zisul „natriostat tubular)", arătînd că perfuzia în artera renală a unei soluții de clorură de sodiu scade secreția de renină la valori normale, la cîini care au prezentat o hipersecreție acută de renină, în cursul constricției ureterale.

Dacă macula densa posedă o sensibilitate chimică, specificitatea stimulului este neclară. Pentru a reconcilia opiniile divergente, Vander și Carlson (56) admit că modificările în transportul de sodiu prin celulele maculei densa ar fi constituit stimulul specific.

Mai recent (1972) (57), Thurau K. și col., luînd în considerație interrelațiile dintre macula densa, celulele juxtaglomerulare și glomeruli, admit existența unui mecanism de control intrarenal, tip feed-back. Pătrunderea sodiului în celulele maculei densa din lichidul tubular, ar fi stimulul secreției de renină. A II formată în celulele juxtaglomerulare, produce constricția arteriolei aferente, avînd drept urmare scăderea concentrației sodiului în macula densa și micșorarea secreției de renină (mecanisme de autoreglare intrarenală).

Pentru ipoteza chemoreceptorilor din macula densa pledează și cercetările lui Reeves și col. (cit. 16), care au evidențiat histochimic variații ale glucoză-6-fosfat-dehidrogenazei sub influența administrării sodiului ; ori această enzimă glicolitică din macula densa „este în relație directă cu secreția de renină, fiind implicată fie în sinteza reninei, fie în transmiterea unei substanțe ce controlează secreția de renină".

Davis (35) este de părere că mecanismul chimiosensibilității la sodiu în macula densa este de o importanță secundară în secreția/liberarea reninei, că ambii receptori intrarenali (baroreceptorul vascular și chemoreceptorul din macula densa) intervin, cel vascular dominînd.

Rolul *receptorilor de volum*. Este cunoscut că scăderea volumului stimulează în timp ce creșterea sa diminuă secreția de renină (7, 33, 35). Sediul acestor voloreceptori ar fi în ventriculi, în pereții arteriali și venoși, în apropierea lui macula densa (41).

Intervenția nervilor simpatici și *renali* și a *catecolaminelor* se sprijină pe numeroase fapte, rezumîndu-le astfel (după 35) :

— nervii renali simpatici inervează atît arteriolele glomerulare, cît și celulele juxtaglomerulare ;

— prezența fibrelor nervoase (adrenergice și cholinergice) în tubii renali, precum și contactul acestor terminații cu membrana bazală a celulelor tubilor proximali și distali, a fost dovedită clar ;

— denervarea renală scade conținutul în renină (Taquini și col. 1964) și granularitatea celulelor juxtaglomerulare (Tobian și col., 1965) (cit. 32, 33) ;

— stimularea electrică a nervilor renali (Vander ; Lieffler și col. ; Coote și col.) mărește activitatea reninei în sîngele venos renal (cit. 35) ;

— ortostatismul, efortul fizic (Cohen și col., 1967) (58) precum și testul presor la rece (Hines și Brown), situații ce stimulează simpaticul, cresc reninemia ;.

— blocarea simpaticului (anestezice, ganglioplegice etc.) scade creșterea reninei după hemoragie, depletiție sodică sau constricție cavală toracică;

— perfuzia de catecolamine (adrenalină, noradrenalină și dopamină), administrate intravenos sau intraarterial, cresc liberarea de renină;

— propranololul suprimă secreția de renină (59).

Mecanismele prin care nervii renali și catecolaminele modifică secreția/liberarea de renină, sînt multiple: 1) acțiune directă, prin intermediul unui β-receptor adrenergic, asupra celulelor juxtaglomerulare; 2) modificarea gradului de constricție a arteriolelor renale și — implicit — a receptorului vascular; 3) influențarea filtrației glomerulare, un element determinant al concentrației în sodiu în fluidul tubular și macula densa (cit. 35).

Oricum, intervenția simpaticului și catecolaminelor este auxiliară.

Încheind paragraful referitor la controlul secreției de renină, am dori să adăugăm:

a) existența unui „hormon liberator al reninei" a fost emisă de unii cercetători;

b) rolul modulator al sistemului adenilciclază — AMP ciclic, ca un releu în acțiunea diferiților stimuli ai secreției de renină apare din schema lui Meurer (1971) (60) — fig. 7.

Metode de evaluare a SRA. În mod ideal, pentru a avea o informare completă asupra SRA ar trebui (Ménard și Peslerbe, 1971) (61) să se do-

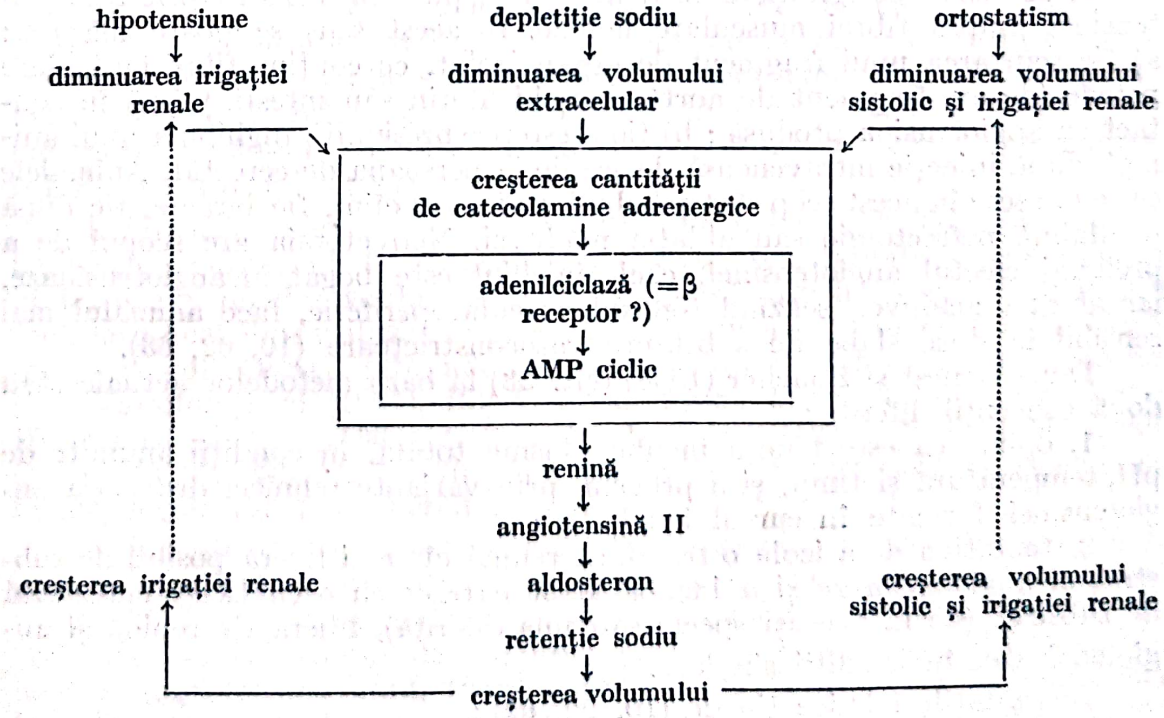


Fig. 7. Reprezentare schematică a căii comune după care modificările de volum sanghin, a presiunii sanghine și concentrației sodiului, ca și stimulii nervoși sau respectiv catecolaminele, stimulează secreția de renină prin intermediul sistemului adenilciclază-AMP ciclic *(după Meurer, 1971)*

zeze: cantitatea de substrat a reninei (angiotensinogenul plasmatic), concentrația reninei plasmatice, activitatea reninei plasmatice, enzima de conversiune, angiotensina II și angiotensinazele.

De fapt, în practică, se întîmpină mari dificultăți, condiționate de faptul că renina nu a fost izolată într-o formă purificată iar constituția sa chimică nu este cunoscută, ceea ce nu permite a o doza direct. Ceea ce se dozează este rezultatul acțiunii reninei asupra substratului reninei, angiotensina, în anumite condiții de incubație și timp. Capacitatea de a genera angiotensina I este dependentă de concentrația în renină și substrat, încît metoda de dozare este denumită „activitatea reninei plasmatice" (arp).

Dat fiind factorii ce influențează arp (vezi tabelul 1), se recomandă respectarea anumitor reguli: 1. aport alimentar normal în Na (peste 100—200 mEq/zi); 2. evitarea, timp de cel puțin o săptămînă, a medicației saluretice; 3. prelevarea sîngelui să se facă în condiții bazale, dimineața, după 8 ore de decubit; 4. să se evite modificările volemiei (perfuzii, prelevări de sînge); 5. să fie suspendată orice medicație antihipertensivă.

Pentru stimularea secreției se recomandă o nouă recoltare după 2 ore ortostatism, efort fizic anumit sau salidiuretice (așa-zise teste uzuale de „sensibilizare").

Dozarea se va face în sîngele venos periferic și, în unele cazuri (hta renovasculară) și în sîngele venos renal.

Metodele de *dozare* a arp sînt de două feluri:

1. biologice și 2. radioimunologice.

1. *Metodele biologice* măsoară, în genere, puterea constrictorie a angiotensinei asupra fibrei musculare netede. În acest sens se poate măsura: a) fie scurtarea unui fragment de organ izolat, ce conține fibre musculare netede (de ex. fragment de aortă, mușchi uterin sau intestin), pus în contact cu angiotensina produsă; b) fie creșterea presiunii sanghine a unui animal, după injecție intravenoasă de ser de la persoana de cercetat. Animalele ce se folosesc în acest scop sînt șobolani, pisici sau cîini, fie intacte, fie după prealabilă nefrectomie sau ablația măduvei. Nefrectomia are scopul de a prelungi efectul angiotensinei, căci rinichiul este bogat în angiotensinaze, iar ablația măduvei, scăzînd tonusul vascular periferic, face animalul mai sensibil la doze slabe de substanțe vasoconstrictoare (10, 62, 63).

După Genest și Boucher (1968) (cit. 33) la baza metodelor actuale stau două concepții diferite:

1. opinia că este bine a incuba plasma totală, în condiții anumite de pH, temperatură și timp, și a preveni, prin variante tehnice, distrucția angiotensinei formate în cursul incubației;

2. tentativa de a izola o fracțiune renină cît mai liberă posibil de substrat și angiotensinaze și a incuba acest extract cu o cantitate cunoscută de substrat (de la aceeași specie sau una diferită), liberă de renină și angiotensinaze, în condiții similare.

Dificultățile tehnice țin de (10, 22, 62):

a) cantitățile foarte mici de renină/angiotensină din sînge;

b) exprimarea rezultatelor este delicată: a exprima concentrația unei enzime (renina), după substanța rezultată din activitatea sa (angiotensina);

c) metodele diferite folosite și modul de redare a rezultatelor variind de la autor la autor, nu permit a compara valorile numerice furnizate de diferiți cercetători;

4. cantitatea de A obținută variază nu numai cu cantitatea de renină și substrat-renină, ci depinde de o serie de factori ca: pH de incubare, prezența inhibitorilor, exces de substrat, temperatură.

Multe din metodele biologice vechi (Braun — Menéndez și col.; Leloir și col.; Pickens; etc) fiind rudimentare și nereproductibile, au fost părăsite. Dintre cele folosite încă în prezent menționăm:

— micrometoda Boucher (detalii tehnice la capitolul metode de diagnostic etiologic) cercetează efectul hipertensiv al A la șobolanul binefrectomizat de 24 ore. Valori normale: $8{,}3 \pm 4{,}8$ (ds) ng/l/min. (33, 67);

— metoda Helmer și Judson (1963) care măsoară A prin puterea constrictorie a aortei de iepure (preparată după tehnica lui Furchgott și Badrakhan), pusă în cameră de organ, în ser Krebs oxigenat, la o temperatură anumită; contracția se înregistra prin miografie izotonică. Prin comparație cu doze cunoscute de angiotensină (Hipertensină Ciba), se calcula cantitatea în serul de cercetat. Normal = 2 gama/l.

Ambele metode au fost folosite în cercetările noastre (68, 69);

—metoda Brown, Lever și Robertson (1964, 1967), ale cărei etape principale sînt (70): se extrage renina din plasmă și se eliberează de substratul endogen, angiotensinaze și activatori/inhibitori ai reacției; renina extrasă (al cărei procent se știe) se incubează în condiții standard cu un substrat preparat, lipsit de angiotensinaze și renină; viteza formării in vitro a angiotensinei, în atare condiții, este proporțională cu concentrația reninei în amestecul de incubație și prin urmare în eșantionul original din care s-a extras renina. Rezultatele sînt exprimate în unități Goldblatt (UG); valori normale 3—14 UG/litru. Dozajul „concentrației reninei plasmatice" (CRP) este rar folosit (7).

2. *Metodele radioimunologice* constituie un net progres față de metodele biologice, prezentînd 3 avantaje: acurateță, sensibilitate și reproductibilitate, dar și un dezavantaj: tehnica complexă, dificilă, ceea ce nu le face încă larg accesibile utilizării clinice. După tehnica de pionierat a lui Goodfriend și col. (1964), alte noi metode au fost introduse, cu nete ameliorări: Valloton și col. (1967), Boyd și col. (1968), Page, Haber și col. (1969), Hollemans și col. (1969), Cohen E. L. și col. (1971), Vincent M. și col. (1972) (71, 72, 73, 74, 75, 76). Ne vom referi pe scurt doar la aspecte generale, legate de două metode:

— metoda Cohen și col. este precisă, sensibilă și necesită doar 10 µl plasmă incubată. Ea prezintă trei etape mari: a) producerea antiserului în care A I este copolimerizată cu serumalbumină de iepure, folosind carbodiimid pentru reacția de cuplare; se fac repetate injectări intraperitoneal de angiotensină pură, titrul optim antiser obținîndu-se la 4—6 luni; b) iodinarea constă în marcarea cu I^{131} a angiotensinei I, în 20 sec.; c) separarea produselor marcate cu ajutorul unui gamaspectrometru automat. Se constată o excelentă corelație cu metoda biologică, pe aceleași probe de plasmă, dar puterea de recuperare este superioară metodei biologice (72),

în afara rapidității și preciziei valorilor obținute (normal = 2,5 ± 1,4 culcat și 7,7 ± 4,6 nanograme/ml/oră, în ortostatism, cu o dietă de 120 mEq);

— metoda Vincent M. (75) dozează tot A I, indirect renina plasmatică, întrucît enzima de conversiune și angiotensinazele sînt blocate printr-un amestec EDTA și 8-hidroxichinoleină. Sînt necesare 1—2 ml plasmă. Valori normale: 25,3 ± 8,3 ng/l/min. — clinostatism de 10 ore.

Mult mai rar, fără a fi aplicate în practica clinică, se mai poate doza:

a) *Enzima de conversiune* (pulmonul ar juca un rol în transformarea A I în A II, după observațiile lui Ng și Vane (cit. 67). O metodă simplă și specifică de măsurare a activității enzimei de conversiune în plasmă a fost realizată de Boucher R. și col. (1970) (67), care separă cele două angiotensine, permițînd apoi măsurarea A II formate, prin efectul său presor asupra șobolanului binefrectomizat. Rezultatele se exprimă în ng A II formată timp de o oră (cit. 44).

b) *Angiotensinazele* solicită următoarele etape: incubarea plasmei cu o anumită cantitate de angiotensină, la 37°C, timp fix; cufundarea în baie marină caldă, centrifugare, injectarea supernatantului la șobolan spre a determina activitatea presorie a angiotensinei reziduale. Exprimarea rezultatelor se face fie în procente din activitatea presorie inițială, rămasă după incubație (Itskovitz), fie după cantitatea de angiotensinază ce distruge 1 ng angiotensină pe minut (Khairallah și Page) (10, 23).

c) *Renin-substratul* (angiotensinogenul) prezintă interes pentru clinician, întrucît modificările concentrației sale în plasmă pot influența cantitatea de angiotensină produsă de renină in vivo (77). Tree M. (77) recomandă o metodă de dozare care să excludă (pe cît posibil) factorii de variație. Etapele principale ale metodei sînt: diluția rapidă a sîngelui într-o soluție care inhibă angiotensinaza (conține EDTA și fenantrolină); separarea plasmei prin centrifugare; hidrolizarea renin-substratului de către renină în angiotensină I, care a fost identificată prin cromatografie și test radioimunologic. Angiotensina I s-a folosit ca standard spre a determina cantitatea de angiotensină formată în perioada incubației. Utilizarea angiotensinei II duce la false rezultate în dozarea concentrației angiotensinogenului (renin-substratul) (77).

Încheind metodologia măsurării activității SRA, amintim că, în cazul imposibilității executării unei dozări a arp, s-a recomandat:

a) *testul perfuziei cu angiotensină* (propus de Kaplan și Silah, 1964 — detalii la capitolul respectiv) (78, 79, 80) și care constă în a determina doza necesară de angiotensină pentru creșterea tensiunii arteriale diastolice cu 20 mmHg. Autorii apreciază testul ca fiind valoros în diagnosticul hta renovasculare, unde doza este egală sau superioară lui 8 ng/kg/min., în timp ce în hta es. este egală sau inferioară lui 6 ng/kg/min. Criticată ca infidelă de majoritatea cercetărilor, experiența personală a lui Guedon J. îi permite să afirme (81): 1) la toți bolnavii cu hta renovasculară, vindecată după nefrectomie sau revascularizare renală, doza presivă preoperatorie a scăzut (media de la 13 la 5 ng/kg/min.); 2) constatarea unei mari rezistențe la angiotensină (Hypertensine Ciba) la o persoană cu leziune reno-

Scanned with OKEN Scanner

vasculară unilaterală, apare ca un semn al reversibilității hta după tratament chirurgical;

b) *testul cutanat la angiotensină* (introdus de Jablons în 1960) (cit. 82, 83, 84) urmărește durata palorii produsă după injecția intradermică a 0,1 mcg angiotensină sintetică (= 0,1 ml din sol. 0,5 mg la 500 ml ser fiziologic); dacă între normo- și hipertensivi ar exista diferențe semnificative, testul nu are practic vreo valoare în diagnosticul etiologic al hta (82).

Cercetări personale, inițiate în 1966, în colaborare cu laboratorul de fiziologie (prof. I. Hăulică), de dozare a arp (tehnica Helmer) la 80 hipertensivi (36 hta es. și 44 hta renală, diferite forme), ne-au permis următoarele concluzii:

— imposibilitatea evidențierii arp într-un procent de 30% din lotul studiat;

— constatarea unor valori mai ridicate în glomerulonefrite, pielonefrite, hta renală unilaterală și hta malignă;

— arp nu permite un diagnostic diferențial între hta es. și hta renală (considerată global);

— indicele de probabilitate ($t = 4{,}32$) s-a găsit net semnificativ pentru testul Kaplan-Silah între hta es. și hta renală (în special renovasculară) (68).

Folosind pentru stimularea arp un efort fizic submaximal (testul scăriței după Astrand, 5—8 min.) la 14 normotensivi, 19 cu hta es. și 16 cu hta renală, am putut constata că în timp ce la normotensivi și bolnavi cu hta es. efortul fizic scade arp (la prima grupă semnificativ), la cazurile cu hta renală rezultă o creștere la limita semnificației statistice. Se admite deci utilitatea probei de stimulare a arp prin efort fizic submaximal (testul scăriței după Astrand) ca un mijloc de sensibilizare al arp în investigația etiologică a hipertensivilor (69).

Aldosteronul. Reprezintă hormonul mineralocorticoid fiziologic, secretat de zona glomerulară a corticosuparenalei. Deși vechi observații clinice (Addison; Brown Sequard) sugerau intervenția suprarenalei în metabolismul electrolitic și apei, prima indicație a rolului cortexului suprarenalian aparține lui Baumann și Kurland (cit. 85). Două momente principale sînt de menționat: 1) izolarea și sinteza, de către Reichstein a primului steroid, dezoxicorticosteronul (DOCA), capabil a corija tulburările minerale din cursul insuficienței suprarenaliene, care însă ulterior s-a dovedit a fi „un produs artificial și recunoscut ca nefiziologic“ (85); 2) izolarea (1952) și apoi sinteza (1955), de către autorii englezi (Tait, Simpson și col.) și elvețieni (Wettstein și col.) a „electrocortinei“, ceea ce azi numim aldosteron.

Din punct de vedere *chimic*, aldosteronul este un 18 aldo-delta 4 pregnen, 11 beta 21 dihidroxi, 3—20 dion (deci un steroid din grupa pregnen, cu 21 atomi de carbon). Structura sa chimică, comună tuturor steroizilor (fig. 8), relevă 3 cicluri hexagonale (A,B.C.) și un ciclu pentagonal (D), în care trăsătura individuală, caracteristică, neîntîlnită la alți steroizi, este prezența, la C_{18}, a unei grupări aldehidice (de unde denumirea).

Se găsește sub două forme (fig. 8): cu o funcție aldehidă liberă și formă semi-acetalică, care se află în echilibru. Aldosteronul natural este un derivat

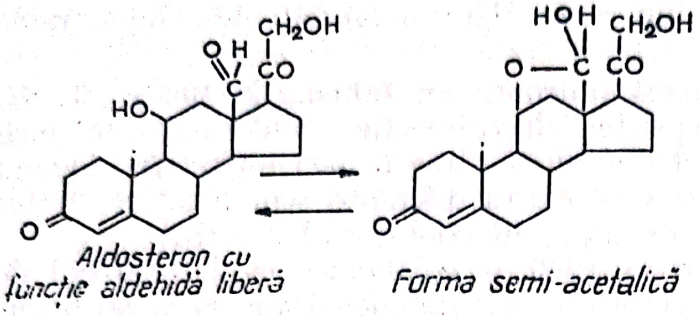


Fig. 8. Aldosteronul: structură chimică

dextrogir, izomerul levogir neproducînd decît 7% din activitatea formei D (85).

Făcînd abstracție de estrogeni/androgeni, a căror producție în corticosuprarenală este foarte mică, cei mai importanți corticosteroizi rămîn aldosteronul, corticosteronul (E) și cortizolul (F); diverșii hormoni sînt secretați de zone diferite ale cortexului suprarenalian: zona glomerulosa — aldosteronul, zona fasciculata — cortizolul (glucocorticoizii) și zona reticularis — androgenii, estrogenii și gestagenii (86).

Biosinteza aldosteronului pornește dintr-un trunchi comun: colesterol (precursor al tuturor corticosteroizilor) — progesteron, de la care nivel se separă două ramificații: cea a seriei 17-dihidroxi, care va duce la formarea cortizol-ului și cea a seriei 17-dezoxi, a aldosteronului. În seria 17-dezoxi (fig. 9), după două hidroxilări — 21 și 11 β—OH—se ajunge la corticosteron, trecînd prin dezoxicorticosteron; urmează apoi o hidroxilare în C_{18} și o dehidrogenare, ce duc la formarea aldosteronului (fig. 9). Aceste numeroase hidroxilări cer intervenția NADPH drept coenzimă, necesități acoperite prin degradarea glucozei în shunt-ul pentozelor. (Fig. 9 redă o privire schematică asupra etapelor principale în biogeneza aldosteronului). Lipsa congenitală a unor enzime care prezidează etapele metabolice inhibă secreția de aldosteron, după cum și unele substanțe ca: metopirona, amfenona, heparina (posibil prin interferența cu enzimele) (7). Ciclul circadian al secreției de aldosteron arată un maxim spre miezul zilei și un minim spre miezul nopții (cit. 87). Acitivitatea zonei glomerulare se apreciază prin determinarea concentrației plasmatice, a vitezei de secreție a aldosteronului (ASR = aldosteron secretion rate) și excreția sa urinară (7). Astfel, secreția zilnică de aldosteron oscilează între 50—250 μg (Labadie, 1973) (86) și 45—200 μg (Siegenthaler și col., 1970) (88). Hormonul liberat de glandă circulă în sînge combinat, în cea mai mare parte (60%) cu o albumină sau cu transcortina (Cortisol Binding Globulin, o α_2 globulină) și 40% rămîne liber din punct de vedere fiziochimic, ceea ce îi permite acestei fracțiuni schimburi între celulă și plasmă. Concentrația plasmatică este apreciată a fi 2—15 ng la 100 ml plasmă (88). Semiviața plasmatică a aldosteronului este 35 min. (7,88)—43 min. (87).

Degradarea aldosteronului este asigurată în cea mai mare măsură (98%) (88) de ficat și mult mai puțin în rinichi. O dovadă în acest sens o constituie egalitatea între „clearance-ul plasmatic" al aldosteronului și „fluxul sanguin hepatic", de ordinul a 1 200—1 900 ml/min. (86, 87); cu alte cuvinte, ficatul epurează aproape total sîngele ce-l traversează de aldosteronul ce îl conține. Intervenția preponderentă a ficatului în catabolismul aldosteronului, cere a fi luată în considerație starea funcțională hepatică atunci cînd se apreciază excreția sa urinară (88). Procesul degradării duce, prin

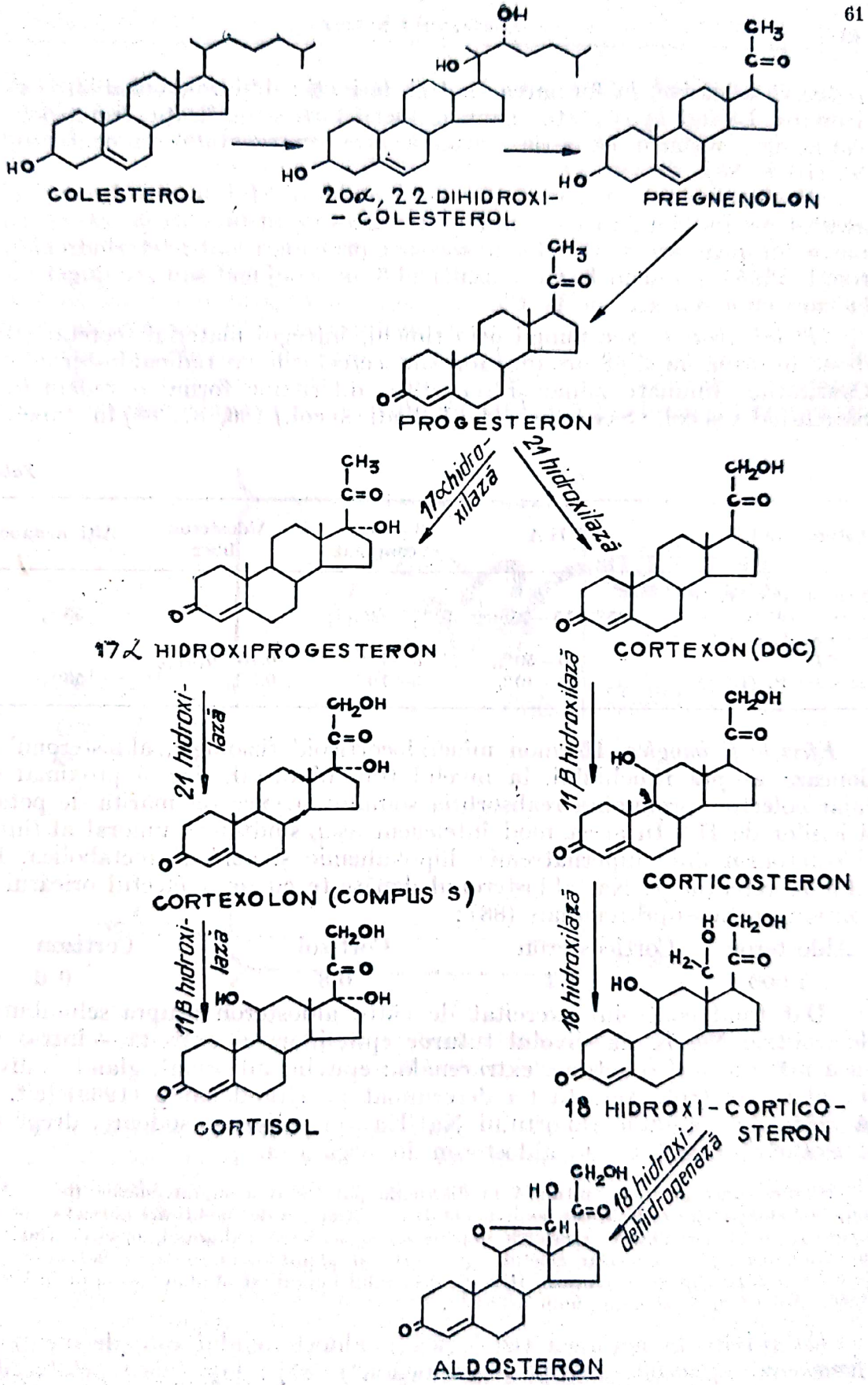


Fig. 9 Căile de sinteză a aldosteronului, corticosteronului şi cortizolului

reduceri succesive, la formarea a trei derivaţi : dihidro-, tetrahidro- şi hexahidro. Lăsînd la o parte stereoizomerii fără semnificaţie fiziologică sau patologică, reţinem că seria normală este reprezentată de configuraţiile 3α şi 5β (86).

Conjugarea cu ac. glucuronic are loc la nivelul ficatului, consecinţa acestui proces chimic fiind solubilitatea acestor metaboliţi şi, astfel, eliminarea lor prin urină. Cei doi metaboliţi principali sînt : tetrahidroaldosteronul (THA), conjugat la C_3 şi aşa-zisul 3-oxo-conjugat sau „conjugat labil", la care cuplarea are loc la C_{18}.

Eliminarea se face numai prin rinichi, întregul material secretat găsindu-se în urină după 48 ore (dovadă sînt cercetările cu radioaldosteron) (86). Cantităţile eliminate zilnic şi repartiţia diferitelor forme o redăm (după Siegenthaler şi col. ; Sassard şi col. ; Labadie şi col.) (86, 87, 88) în tabelul2 .

Tabel 2

Autorul/anul	T H A	3 — oxo-conjugat	Aldosteron liber	Alţi metaboliţi
Siegenthaler W. şi col. (1970)	35% 15—75mcg	10%5—25mcg		55%
Sassard J. şi col. (1971)	30—50%	5—12%	0,13—0,25%	
Labadie P. (1973)	30—40%	5—10%	0,5%	50%

Efectele fiziologice. Hormon mineralocorticoid fiziologic, aldosteronul acţionează asupra rinichiului, la nivelul tubului distal, dar şi proximal sau chiar colector, producînd reabsorbţia sodiului şi excreţia mărită de potasiu şi ionilor de H^+. În acest mod înţelegem uşor sindromul umoral al (hiper) aldosteronismului : hipernatremie, hipokaliemie şi acidoză metabolică. Privitor la retenţia de Na, aldosteronul depăşeşte cu mult efectul oricărui alt hormon corticosuprarenalian (88) :

Aldosteron	Corticosteron	Cortizol	Cortizon
1 000	1,4	0,8	0,6

Dat fiind controlul exercitat de către aldosteron asupra schimburilor electrolitice Na^+/K^+ la nivelul tuturor epiteliilor, el exercită — într-o mai mică măsură — şi o acţiune extrarenală : epiteliu intestinal, glande salivare şi sudoripare (86). Aceasta l-a determinat pe Grandchamp (1969) (cit. 87) să recomande studiile raportului Na^+/Ka^+ în salivă şi sudoare, drept test al evaluării cantităţii de aldosteron în organism.

Hipotensiunea arterială, întîlnită în distrucţia patologică a suprarenalelor (boala Addison) sau ablaţia chirurgicală sau experimentală, se însoţeşte de modificări hidroelectrolitice : hiponatremie, hiperkaliemie, creşterea natriurezei şi scăderea kaliurezei, opsiurie (întîrziere în eliminarea apei) (89). Dar efectul hipertensiv al aldosteronului este mediat de retenţia de Na şi apă pe care o antrenează. Rezultă deci rolul important al aldosteronului în homeostazia sării (şi apei) şi a presiunii arteriale.

Cu privire la acţiunea fiziologică a aldosteronului este de menţionat *„fenomenul scăpării"* („escape phenomenon") (87) ; injecţiile repetate zilnic

de doze mari de aldosteron, antrenează după 10—12 zile, dispariţia efectelor sale (natriureza creşte, nu se mai reţine apa); ar fi ca şi cum organismul „scapă" de sub efectul hormonului. Interpretarea sa teleologică ar fi a unui mecanism de securitate de care dispune organismul pentru a-şi păstra, în limite acceptabile, echilibrul sodat. Mecanismul său intim este încă obscur: fie o redistribuţie intrarenală a sîngelui spre nefronii cu slabă capacitate de reabsorbţie a sării, fie intervenţia unui „factor natriuretic", care ar deprima reabsorbţia tubulară a sodiului (87). Cercetările pe epiteliu vezical de broască (Bufo marinus), ca şi acelea pe rinichi de şobolan, au dus la concluzia că aldosteronul ar induce sinteza unei proteine, care facilitează schimbul sodiului în celulă (86, 87). Pentru aceasta pledează existenţa unei perioade de latenţă (40—120 min.) între imparctul celular al aldosteronului şi apariţia efectelor sale. După cum reiese din fig. 10 (după Edelman şi Fimognari),

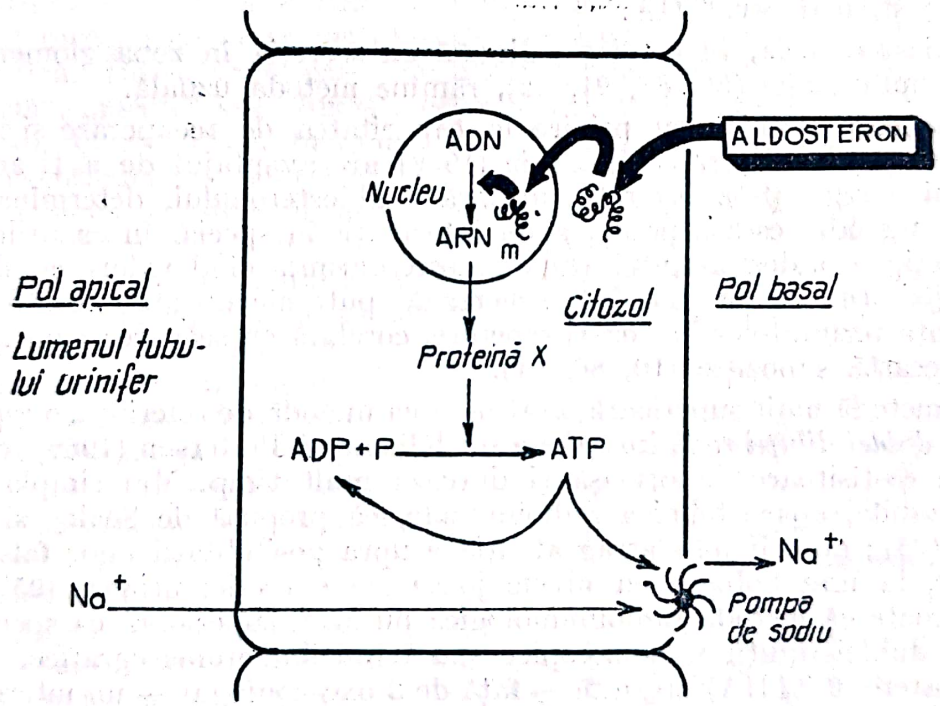


Fig. 10. Schema modului de acţiune submoleculară (probabilă) a aldosteronului.
după Edelman I.S. şi Fimognari G.M, 1972

după ce a pătruns în celulă, aldosteronul se fixează mai întîi pe proteina citozol-ului, apoi, după formarea proteinei intranucleare ARN-m, printr-un mediator protidic X, influenţează formarea moleculei ATP. Lucrurile apar contradictorii referitor la modul intim de acţiune al proteinei neoformate, existînd două ipoteze: a) teoria permeazei (Sharp, 1966), după care proteina indusă măreşte schimburile transmembranare de electroliţi la polul apical al celulelor; b) teoria energetică (Fanestil, 1969): mărind cantitatea de $NADH_2$, transportor de electroni, proteina neoformată ar stimula formarea de ATP, sursa de energie care pune în funcţie, la polul bazal al celulei epiteliale, pompa ionică. Oricum, fie că sporeşte permeabilitatea mem-

branei celulare față de sodiu la suprafața peritubulară (polul apical), fie că viteza de secreție a sodiului de către celulă se mărește la suprafața seroasă (polul bazal), rezultatul este stimularea transportului transcelular al sodiului (86, 87, 90).

Evaluarea, prin metode de laborator, a conținutului în aldosteron a organismului implică corelarea următoarelor dozări (86, 91): a) măsurarea excreției urinare (*aldosteronuria*); b) viteza de secreție a aldosteronului și c) concentrația sa plasmatică (*aldosteronemia*) (10). Cantitățile mici din sînge și urină, constituie dificultăți serioase. Oricum, metodele biologice (aprecierea cantitativă a retenției sodiului la animale suprarenalectomizate) sînt părăsite. Tehnicile actuale folosite pentru măsurarea aldosteronului în lichidele biologice (urină, sînge) se bazează pe metode colorimetrice, fluorimetrice, izotopice sau cromatografice (86, 87, 91, 92) și dozează, marea majoritate a lor, 3-oxo-conjugatul (10% din secreția zilnică a aldosteronului) și, mai rar, THA.

Aldosteronuria, în corelație directă cu secreția în zona glomerulară a corticosuprarenalei (86, 87, 91, 92), rămîne metoda uzuală.

Cu toate criticile cu privire la capacitatea de recuperare și sensibilitate, *tehnica lui Neher și Wettstein* (1956) are avantajul de a fi accesibilă practicii clinice (86). Excreția urinară a aldosteronului, determinată prin această metodă, este capabilă a da informații în special în cazurile de hipersecreție a aldosteronului (hiperaldosteronism), cînd valori ce depășesc 9 mcg/zi ($n = 0—9$ mcg/zi) sugerează puternic un atare sindrom (86). Constanța rezultatelor la dozări repetate, corelată cu scăderea arp, întărește mult această supoziție (10, 86, 91).

O metodă mult superioară, apreciată ca metodă de referință, o reprezintă metoda *dublei diluții radioizotopice* a lui Kliman și Petterson (1960) (cit. 91); ea este costisitoare, laborioasă și durează mult timp. Mai simplă, rapidă și realizabilă, apare tehnica radioimunologică propusă de Sealey și Laragh (1974) (95); autorii însă atrag atenția asupra posibilității unor false valori ridicate, la unii bolnavi cu nivele joase ale excreției urinare (95). Fraser (96) socoate că metoda radioimunologică nu ar fi superioară ca specificitate celei a dublei diluții radioizotopice sau tehnicilor cromatografice. Tetrahidroaldosteronul (THA) prezintă — față de 3-oxo-conjugat — un interes sporit prin cantitatea mai mare care se găsește în urină: 20—50 mcg/zi (86). Și aici există numeroase dificultăți tehnice, ce restrîng utilizarea sa clinică.

Viteza de secreție se poate măsura prin administrarea unei doze fixe de aldosteron marcat (cu tritium de ex.). În urina de 24 ore după administrarea hormonului marcat, aldosteronul marcat se diluează cu aldosteron nemarcat; din acest factor de diluție se poate calcula viteza de secreție (de ex. metoda Cope, Nicolis și Fraser, 1961) (cit. 91). Dat fiind clearance-ul metabolic rapid viteza de secreție este direct proporțională cu concentrația plasmatică (86, 87).

Aldosteronemia (concentrația plasmatică a aldosteronului) variază cu poziția: 2,9 ng/100 ml culcat și 17 ng/100 ml în picioare (86); ea este în strînsă corelație cu concentrația la nivel celular (91). În locul vechilor metode (Kliman și Peterson, 1960; Brodie și col. 1967; Fraser și James, 1968),

în prezent, se folosesc larg metodele radioimunologice (Mayes și col., 1970; Fraser, 1972; Bühler, Sealey și Laragh, 1974) (91, 95).

Indiferent de metoda folosită, respectarea cu stricteţe a condiţiilor de prelevare, constituie premisa interpretării corecte a rezultatelor (7, 86): regim normosalin (120—140 mEq Na^+) și normopotasic (40—70 mEq K^+/pe zi), clinostatism, prelevare între orele 9—10 dimineaţa, evitarea oricărui diuretic (în special spironolactonă sau triamteren) timp de o lună, evitarea laxativelor pe bază de glicirhizină (86, 87, 92); a se ţine seama de perioada sarcinei, cît și de starea funcţională hepatică sau renală (10, 91).

Unele probe dinamice au fost recomandate în aprecierea cauzelor hiperaldosteronismului, cum ar fi: supraîncărcarea cu sodiu (regim cu 200 mEq/24 ore), testul inhibiţiei cu dexametazon, testul cu DOC și testul cu spironolactonă (detalii și interpretare la capitolul sindromului mineralocorticoid).

Controlul secreţiei de aldosteron. Putem deosebi: a) intervenţia antehipofizei;b) mecanisme nervoase; c) echilibrul electrolitic și d) sistemul renină-angiotensină. Într-o exprimare imaginativă, Labadie atribuie calificativele de „scurtă", „medie" sau „lungă", celor 3 principale reglări ale secreţiei de aldosteron, în raport cu lungimea căii (fig. 11 A). Fig. 11 B, reprodusă după Siegenthaler, Schönbeck și Werning (1973) sintetizează, într-o reprezentare schematică, diverșii factori de reglare a secreţiei de aldosteron.

Intervenţia hipofizei anterioare este și astăzi discutabilă. S-a incriminat ACTH, sprijinindu-se pe faptul că bolnavii cu insuficienţă hipofizară (Liddle și col.) sau animalele hipofizectomizate (Binion și col.; Lee și col.), răspund printr-o secreţie mult mai redusă de aldosteron, la manevre obișnuite ca depletiţia sodică sau hemoragie (cit. 91); de asemenea, injecţiile de ACTH (doze fiziologice), dau variaţii minime ale producţiei de aldosteron (Fraser; James și col.), spre deosebire de dozele farmacologice (91). Stimularea endogenă a ACTH prin hipoglicemie, nu modifică aldosteronemia (James și col.). Concluzia este că ACTH-ul nu ar avea un rol fiziologic în reglarea secreţiei de aldosteron (86, 91, 93), dar în anumite tulburări (cum ar fi depletiţia sodică), poate interveni. Nici hormonul de creștere (incriminat de Palmore și Mulrow) (cit. 91) nu s-a dovedit a fi un factor de reglare a aldosteronului.

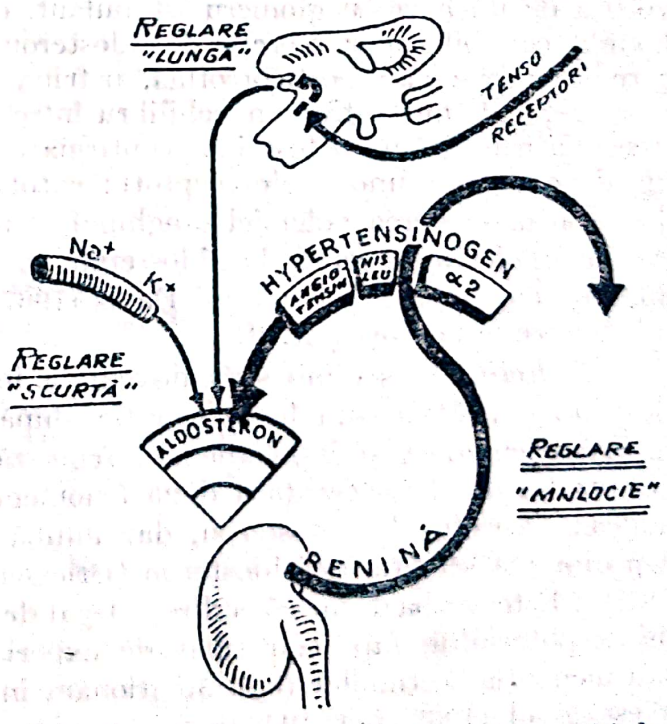


Fig. 11 A. Cele trei căi de reglare ale secreţiei de aldosteron *(după Labadie P., 1963)*

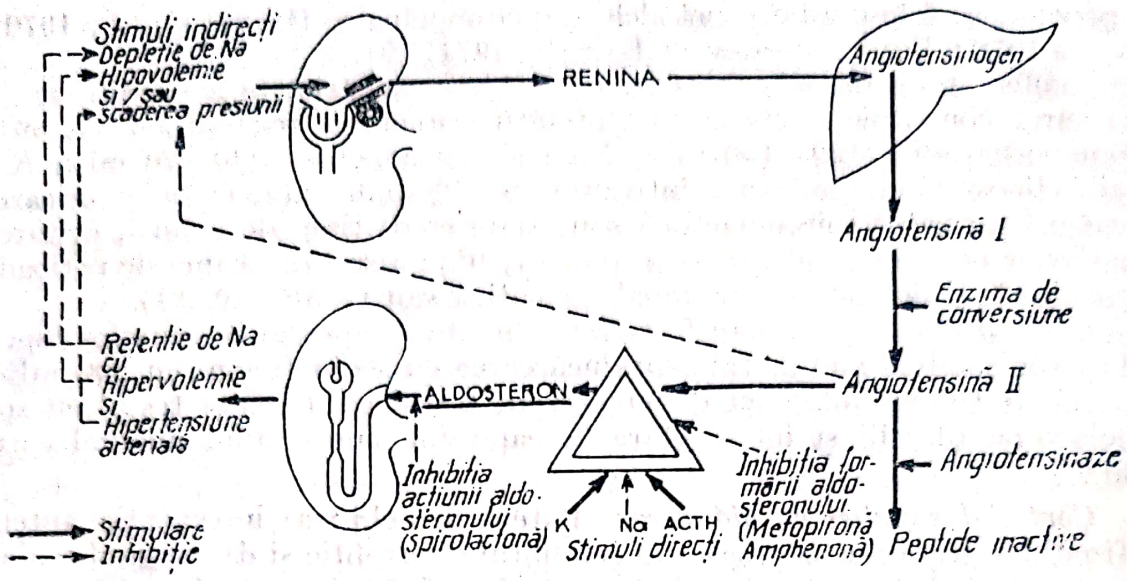


Fig. 11 B. Reprezentare schematică a reglării secreției de aldosteron *(după Siegenthaler W. Schönbeck M. și Werning C., 1970)*

Mecanisme nervoase. Existența unui centru nervos extrahipofizar, situat în nucleii centrali sau diencefal (după alții în regiunea juxta-epifizară) a fost mult discutată (el a fost descris de Rauschkolb și Farrel) (86, 91). Farrel vorbea de un hormon glomerulostimulant, o adrenoglomerulotrofină (o carbolină), capabil a mări secreția de aldosteron ; în schimb, extractele epifizare, care ar conține o anticorticotrofină, ar frîna secreția de aldosteron în condiții normale, existînd astfel un echilibru între acești doi hormoni antagoniști. Aceste afirmații nu au fost însă confirmate de alți cercetători. S-a mai vorbit de existența unor voloreceptori : carotidian (ar stimula secreția de aldosteron la scăderea volemiei sanghine) și auricular drept (reflex de inhibiție, cu scăderea secreției de aldosteron, la mărirea volemiei sanghine) (85, 86, 91). În special, lucrările lui Davis (1967 și 1971) au pus la îndoială rolul factorilor nervoși (cit. 91).

Electroliții în schimb s-au dovedit a interveni în mod cert (7, 10, 85, 86): hiponatriemia stimulează secreția, după cum și hiperkaliemia și invers : hipernatriemia, ca și hipokaliemia, frînează secreția de aldosteron. Rolul K^+ rezultă din interferența a două fenomene opuse : pe de o parte, K^+ stimulează secreția de aldosteron, dar inhibă arp, pe de altă parte scăderea arp diminuă secreția de aldosteron (Driessen și col., 1969 ; Kotchen și col.) (cit. 7). Este vorba de un efect direct, legat de concentrațiile sanghine ale sodiului și potasiului, fapt confirmat de experiențele pe suprarenale perfuzate sau incubația secțiunilor (86). Menționăm în acest sens cercetările lui Blair-West și col. (1963) (cit. 91), pe oaie merinos la care glanda suprarenală s-a transplantat la gît : perfuzia de soluție glucozată izotonică în artera glandei

producea hipernatriemie și mărirea secreției de aldosteron (concentrații mari locale de K aveau același efect). Este de subliniat dependența balanței electrolitice de sistemul renină-angiotensină, între ele existînd o strînsă interrelație și mecanisme cibernetice de tip feed-back negativ. Se poate socoti totuși că balanța electrolitică ar constitui un factor de reglare de ordin secundar în raport cu SRA (86).

Sistemul renină-angiotensină joacă un rol central, am spune major, în controlul secreției de aldosteron (7, 10, 85, 86, 91). Există numeroase fapte experimentale și clinice în acest sens. În primul rînd dovada experimentală adusă de Gross (1958, 1960), că depletiția sodică amorsează secreția de renină, care duce la formarea A II, cu efect stimulant direct asupra corticosuprarenalei (mărirea producției de aldosteron). În al doilea rînd, dovedirea de către Davis și col. (1961) (cit. 91), în experiențe la cîine, că rinichiul liberează o substanță capabilă a stimula secreția de aldosteron. Numeroase cercetări au confirmat ulterior că administrarea de A II mărește excreția (Genest și col., 1960 ; Biron și col., 1961), secreția (Laragh și col., 1960 ; Carpenter și col. ; Bartter și col., 1961 ; Mulrow și Ganong, 1961 ; Blair-West și col., 1962, etc.) și concentrația plasmatică a aldosteronului (Fraser și col., 1965), atît la diferite specii animale, cît și la om (citați după Brown J. J. și col., 1972) (91). În sfîrșit, patologia clinică umană oferă numeroase situații în care se întîlnesc variații paralele ale reninei, angiotensinei și aldosteronului, ceea ce justifică deplin termenul de sistem renină-angiotensină-aldosteron (recomandat de Siegenthaler și Werning, 1970) (88) și abordarea într-o atare lumină — în ultimul paragraf al acestui capitol — al rolului acestui sistem în diferite stări hipertensive. Reiese clar că ne găsim în fața unor mecanisme cibernetice. Un clasic exemplu : depleția sodică duce la deshidratare extracelulară și prin aceasta excitarea baroreceptorilor din arteriola aferentă glomerulară și liberare de renină ; aceasta la rîndul său stimulează producția de aldosteron din partea corticosuprarenalei (94, 95) ; dar aldosteronul în exces mărește reabsorbția de Na^+ la nivelul tubului urinar, ceea ce tinde la restabilirea balanței sodiului și, secundar, apei. Laragh, Sealey și Brunner (94) propun un sistem de control feed-back, cu dublu ciclu, pentru homeostazia ionilor Na^+ și K^+ prin SRA. În această dublă interrelație, K^+ influențează direct atît renina cît și aldosteronul, în timp ce ionul Na este reglat pe calea modificărilor induse de renină asupra secreției de aldosteron (91, 94). În partea superioară a fig. 12 este reprezentat sistemul hormonal, cu dublu ciclu, ce reglează homeostazia sodiului și potasiului ; în partea inferioară, modificările secundare ale transportului tubular al sodiului, consecutiv modificărilor dinamice în sistemul hormonal (94).

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) în diferita stări hipertensive. Mai înainte de a aborda implicațiile clinice ale SRAA în diferite forme de hta, am dori să evidențiem că nu există o corelație între tensiunea arterială și arp. Putem deosebi astfel (8) :

a) hta cu scăderea reninei (hiporeninemie) ca în sindromul Conn, alte forme ale sindromului mineralocorticoid, sindromul Cushing, hta esențială ;

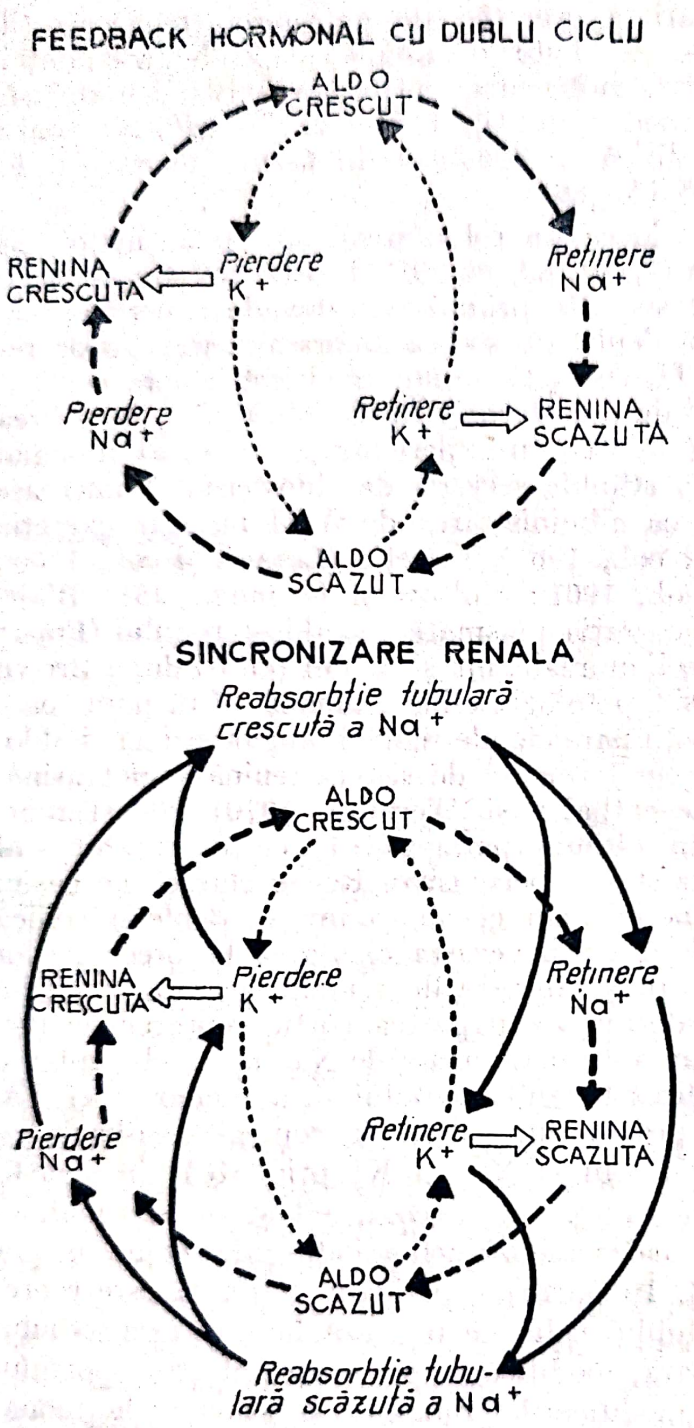


Fig. 12 Sistemul de control feed-back, cu dublu ciclu, al secreției de aldosteron *(după Laragh JH, 1972)*

b) hta cu creșterea, mai mult sau mai puțin constantă și intensă a reninei (hiperreninemie) : hta renovasculară, hta malignă, unele hta renoparenchimatoase, sau reninom (tumoră secretantă de renină).

Pe de altă parte, creșteri ale reninei se pot întîlni în stări patologice neînsoțite de creșteri tensionale, uneori chiar hipotensiune arterială : hiperaldosteronismul secundar (sindrom nefrotic, insuficiență cardiacă, ciroză hepatică), edeme idiopatice, insuficiență renală acută, morbus Addison, sindrom Bartter (96, 97).

Complexitatea problemei reiese și din tabelul 3 care ilustrează comportarea reninei (în sîngele venos renal și venos periferic) și aldosteronului în paralel cu hta, în diferite condiții experimentale (11).

Mai clar apar corelațiile negative dintre SRAA și conținutul în Na și volumul sanghin efectiv (volemia). Cu toate contradicțiile și îndoielile care persistă cu privire la semnificația fiziopatologică a reninei, angiotensinei și aldosteronului în hta nu se poate nega totuși rolul important al SRAA în patogeneza unor forme de hta (Oparil și Haber, 1971; Russell și Masi, 1973) (cit. 7).

Hipertensiunea arterială renovasculară (aproximativ 5% din toate formele de hta) (11) este cauzată cel mai adesea de stenoza arterei renale prin aterom (mult mai rar prin hiperplazie fibromusculară, anevrism, embolie, tromboză sau compresiune extrinsecă). Înlănțuirea tulburărilor generatoare de hta poate fi schematizată conform figurei 13. Se poate observa că hta se datorește : a) acțiunii presive directe a A II, cu creșterea rezistențelor

Tabel 3

Comportarea reninei, aldosteronului și tensiunii arteriale în condiții experimentale diferite

(după Werning C. și col., 1970)

Starea	Renina (Sînge venos renal)	Renina (Sînge periferic)	Aldosteron	Tensiune arterială
Normal			Normal	Normală
Depletie Na			Crescut	Normală sau coborîtă
Incărcare Na			Coborît	Normală sau crescută
Nefrectomie unilaterala			Normal	Normală
Constrictia unei artere renale			Crescut	Crescută
Constrictia unei artere renale si nefrectomie contralaterală			Normal	Crescută

Renina, aldosteronul și tensiunea arterială în condiții experimentale diferite.

- Renină scăzută
- Renină normală
- Renină crescută

STENOZA DE ARTERA RENALA

↓

Modificarea hemodinamicii renale

↓

Stimularea baro-, chemo- și voloreceptorilor

↓

Creșterea secreției de renină

↓

Sinteză mărită de angiotensină

↓

Creșterea rezistenței periferice | Stimularea secreției de aldosteron | Liberarea de catecolamine

↓

Retenție de sodiu și apă

↓

Depozitarea sodiului în peretele vascular

↓

Reactivitate vasculară sporită la substanțele presorii

↓

→ *HIPERTENSIUNE ARTERIALA* ←

Fig. 13. Calea etiopatogenică în hipertensiunea renovasculară

periferice totale ; b) stimulării secreției de aldosteron, cu retenție de sodiu și apă și creșterea volumului sanghin efectiv și c) stimulării liberării de catecolamine ; în plus, răspuns presor exagerat față de substanțele vasopresorii (A II și catecolamine), datorat creșterii concentrației intracelulare în sodiu (10, 11). Problema mecanismului patogenic al hta renovasculare este departe de a fi definitiv elucidată, dat fiind procentajul deloc neglijabil de normotensivi cu stenoză de arteră renală (6), precum și cercetările imunologice cu privire la anticorpi antiangiotensină (98). Numeroși cercetători au constatat creșterea arp în sîngele venos periferic (2/3 din cazuri) (12, 13), dar mai ales în sîngele venos renal (64, 65, 66, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106), în special după ortostatism și depleție (dietă sau tiazide) (107). Important este a se doza arp în ambele vene renale, spre a se stabili importanța stenozei renale în producerea hta (66) și deci aprecierea rezultatului operator. Diferențe în arp între rinichiul ischemiat și cel sănătos între 1,5—2,0 semnifică funcționalitatea stenozei (7, 8, 13, 108) ; în același sens pledează o diferență, în valoare absolută, de cel puțin 300 ng%, în 3 ore incubație. Șansa de apreciere corectă se aproximează a fi 85% (101). Desigur, în stenoze bilaterale, nu pot fi trase concluzii corecte. O valoare normală sau scăzută de partea sănătoasă, sporește șansele ca hta să fie renovasculară unilaterală și deci succesul intervenției chirurgicale (chirurgie reparatorie sau nefrectomie) (7, 109, 110). Acestea duc, prin normalizarea sau înlăturarea ap jg, la scăderea/normalizarea arp și concomitenta reîntoarcere la normal a tensiunii arteriale (109, 110). Acest lucru nu se întîlnește în toate cazurile totuși. O statistică americană de 124 cazuri operate certifică valoarea dozării arp în ambele vene renale (66) : cînd cîtul arp era anormal, din 72 cazuri în 68 (94%) s-a obținut o netă scădere tensională postoperatorie, în timp ce din 52 cazuri cu cît normal al arp, numai în 13 cazuri (25%) tensiunea arterială a scăzut (66). În aprecierea indicației operatorii, în afara datelor clinice, se vor lua în considerație, pe lîngă cîtul pozitiv al arp și testele funcționale separate ale celor doi rinichi („split-test"), ca de ex. testele Howard, Rapaport și Stamey (7, 11, 13). Pe un lot de 44 pacienți cu hta prin stenoză unilaterală de arteră renală (diagnostic confirmat prin arteriografie și cateterism ureteral), arp s-a găsit în limite normale în aproximativ 25% din cazuri (Brown J. J. și col.) (111). Fără a exclude posibilitatea rolului etiologic al SRA în hta renală, autorii consideră prea simplificat conceptul „excesului de renină" în patogenia hta renale (111).

Aldosteronuria este crescută doar într-o treime din cazuri și nu există o corelație semnificativă între excreția urinară a aldosteronului și arp (cit. 11). Aceasta scade din valoarea practică a dozării aldosteronului în hta renovasculară (113). Două aspecte se cer a mai fi menționate : a) antrenarea cu timpul a unei hiperplazii difuze a zonei glomerulare corticosuprarenaliene, ducînd la producție autonomă de aldosteron („hiperaldosteronism terțiar") (114) și b) posibilitatea (rară) a coexistenței unui hiperaldosteronism primar cu o stenoză de arteră renală (cit. 11).

Hipertensiunea arterială renoparenchimatoasă. Spre deosebire de hta renovasculară, bolile renale parenchimatoase bilaterale ca : glomerulonefrita, pielonefrita, rinichiul polichistic, generatoare de hta, se însoțesc de o arp

crescută, normală sau scăzută (2, 7, 101, 114). Predominența leziunilor la nivelul arteriolei aferente, antrenează hiperplazia ap jg și hta, așa cum menționează Burck și Hensel (cit. 11) în periarterita nodoasă, cu atingere renală. În glomerulonefrita experimentală (cit. 11) sau umană (115) nu s-au putut depista nici modificări morfologice tipice ale ap jg, nici creșteri caracteristice ale arp. Spre deosebire de nefropatiile bilaterale, micul rinichi unilateral antrenează mai frecvent o arp crescută. Creșterea arp nu constituie un element pronostic al nefrectomiei unilaterale, întrucît vindecări s-au notat și în cazuri de mic rinichi unilateral, cu arp normală/scăzută (11). Nu se va renunța deci la indicația de nefrectomie numai pentru faptul că nu s-a găsit — în sîngele renal sau periferic — o arp crescută (13). Cînd procesul destructiv renal este avansat, arp poate fi joasă, fapt corelat de prezența unui inhibitor al reninei în uremie (116). Alte explicații ar putea fi leziunile scleroase glomerulare, ce împiedică funcționarea baroreceptorilor din celulele ap jg sau scăderea numărului nefronilor funcționali, capabili a secreta renină (117). Din punct de vedere practic dozarea arp sau aldosteronului nu permite o diferențiere netă între hta renoparenchimatoasă și hta es. O indicație minoră a dozării arp ar putea-o constitui nefropatiile parenchimatoase unilaterale, unde creșterea arp în vena renală respectivă ar putea fi un element de diagnostic ajutător (nu esențial) în indicația de nefrectomie (cit.11). Este de menționat observația lui Vertes și col. (118). după care hpertensivii din stadiul terminal al insuficienței renale, la care hemodializa dă rezultate diferite: unii, cu arp normală, răspund prin scăderea tensiunii arteriale, alții, cu valori crescute ale arp, sînt rezistenți (cit. 11, 118). La acest de al doilea grup, SRA a dus la o hta rezistentă la suprimarea lichidelor și apei.

Hta în insuficiența renală cronică. Cercetările lui Schalekamp și col. (119, 120) sugerează ipoteza că hta din insuficiența renală cronică s-ar datora unei relații anormale între nivelele sanghine ridicate ale reninei și angiotensinei față de balanța sodică. Ar exista două categorii de asemenea bolnavi: unii (cei mai mulți), care răspund favorabil la hemodializă (hta „controlabilă"), prin scăderea tensiunii arteriale; acest tip de hta este dependent de sodiu, în sensul că excesul de sodiu, în raport cu renina, este cauza sa; alții (o minoritate), continuă să rămînă hipertensivi (hta „netratabilă"), în pofida depleției sodice, iar renina se menține în continuare la nivele ridicate. O metodă simplă de a prevedea efectul dializei ar putea fi răspunsul reninei la depleția sau încărcarea sodică. Astfel, în forma „netratabilă", spre deosebire de forma „controlabilă", din acest studiu al hta, renina poate crește în cursul depleției în sodiu (120). În cazurile de hta cu insuficiență renală, binefrectomia scade tensiunea arterială, odată cu scăderea arp (121). În caz de noi creșteri ale tensiunii arteriale, dialize repetate regulat, sustrăgînd sarea și apa, pot menține normotensivitatea (Craswell P. W. și col.) (cit. 122). Prezența, în cantități foarte mici, a reninei și angiotensinei, după nefrectomie bilaterală, menționată în unele lucrări (38, 39, 121, 122) nu ar părea să exprime false reacții pozitive; originea sa extrarenală nu a fost definitiv precizată, întrucît enzime similare reninei au fost extrase din diferite organe (7, 14, 22). Prin urmare, metodele actuale de tratament din faza de insuficiență renală terminală (hemodializa

Scanned with OKEN Scanner

și nefrectomia bilaterală, au contribuit la elucidarea patogeniei hta renale. Dacă o bună parte din acești hipertensivi (90%) răspund (așa cum a dovedit-o Blumberg și col., pentru prima oară în 1967) (123) prin normalizarea tensiunii la reducerea volumului extracelular în urma hemodializei, un mic procent (10%) sînt rezistenți și numai nefrectomia bilaterală poate duce la scăderea tensiunii arteriale pînă la normal. Or, acest ultim lot are o arp crescută, fapt ce argumentează în favoarea rolului hotărîtor al SRA în patogenia hta (124, 125).

Hipertensiunea malignă. Caracterizată printr-o tensiune diastolică constant peste 120 mmHg, evoluție accelerată și fund de ochi gr. III sau IV (după Keith, Wagener și Barker), hta malignă poate constitui un stadiu evolutiv al diferitelor hta, independent de geneza lor. Arteriolonecroza, leziunea morfopatologică caracteristică, explică creșterea, aproape constantă, a arp (2, 11, 101). În afara stimulării SRAA frecvent întîlnită, intervin și alți factori patogenetici: carența în substanțe vasodepresive, hipervolemia, mecanisme imunitare (cit. 11).

McAllister și col. (1971) (126) constată nivele relativ joase ale arp în raport cu secreția mărită de aldosteron la bolnavii cu hta malignă. Și alți autori notează creșteri ale secreției de aldosteron în hta malignă (Laragh; Werning) (cit. 8, cit. 10, 11). În unele cazuri, dozările de aldosteron în cortexul suprarenal arătau cantități analoge celor din aldosteronismul primar. Mai important ar fi raportul pregnantriol/aldosteron, care este coborît în 92% din hta (de orice geneză și formă) (41). După Genest (cit. 127) acest raport ar fi în medie : 358 — martori, 104 — hta benignă și 51 în hta malignă (cit. 127). Acest hiperaldosteronism secundar ar fi cauza sau consecința hta mligne ?

Reninoamele — aceste rare tumori de ap jg — se însoțesc de creșteri ale reninei, uneori în cantități foarte mari (cit. 11).

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) cît și alte sindroame rare, încadrate în așa-zisul sindrom „mineralocorticoid", se însoțesc de creșteri mari ale aldosteronului sau altor steroizi mineralocorticoizi, dar constant o arp foarte coborîtă (uneori nulă). Caracteristicile acestor sindroame, în care dozarea aldosteronului, DOC sau corticosteron și a reninei-angiotensinei dau cheia diagnosticului, vor fi menționate la capitolele respective. Un mecanism patogenetic apropiat îl au hta iatrogene, prin laxative care conțin acid glicirhizinic sau contraceptivele orale (așa-zisul sindrom „pseudo-Conn") (cit. 11).

Hipertensiunea arterială „esențială". Majoritatea cercetărilor (2, 3, 6, 7 8, 10, 11, 13, 42 etc) relevă valori foarte diferite atît pentru arp cît și pentru aldosteron. Se apreciază că aproximativ 20% din bolnavii cu hta es. au valori scăzute ale arp, care nu reacționează la stimulare (2, 3, 6, 11). Cercetări mai recente (echipa lui Laragh) (128) au clasificat bolnavii în 3 grupe: cu valori scăzute ale arp, cu valori normale și valori crescute; această repartiție ar avea o importanță pronostică și terapeutică (128). Marea majoritate (peste 50%) au valori în limite normale, atît pentru renină-angiotensină, cît și pentru aldosteron (129, cit. 130). Există un grup mic, apreciat în medie a reprezenta 20% (2, 7, 128, 129, 130) (între 10—

40% după diferiți autori — 131, 132, 133) cu valori scăzute, joase, ale arp („low renin hypertension"). Explicația unor astfel de cazuri, mult controversată și incomplet elucidată încă, a putut fi găsită uneori într-un hiperaldosteronism primar (133) sau secreție mărită de DOC (134); altă ipoteză ar fi o deficiență primitivă sau îmbătrînirea ap jg (cit. 7). Un fapt caracteristic este efectul favorabil al spirolactonei asupra tensiunii arteriale, ceea ce ar susține ipoteza rolului sodiului și hipervolemiei în patogeneza acestei forme de hta (94). După Schalekamp și col. (cit. 130) suprimarea reninei ar fi urmarea unei vasoconstricții în vasele postglomerulare, care declanșează creșterea presiunii în ap. jg. În sfîrșit, un mic grup au valori crescute ale arp și valori normale sau crescute ale aldosteronului (cit. 7).

Este interesant a reaminti valoarea pronostică a reninei: după Brunner ar exista o corelație între nivelul plasmatic al reninei și incidența accidentelor coronariene și cerebrale, în sensul că la cei cu arp scăzută frecvența infarctului de miocard și accidentelor vasculare cerebrale ar fi mai mică decît la cei cu arp ridicată.

Deși semnificația clinică a SRRA este un fapt neîndoielnic în unele forme de hta; hta renovasculară, hta malignă, reninoame, ca și unele forme de hta renoparenchimatoase, unele fapte clinice și cercetări experimentale creează nedumeriri. Astfel, hta prin infarct renal se însoțește de creșterea arp numai la început, pentru a se normaliza apoi, cu toate că hta persistă; de asemenea, blocada SRA influențează hta renovasculară experimentală doar în faza precoce, acută (cit. 125). S-a afirmat că A II ar fi deci importantă ca mecanism declanșator („trigger mechanism"), iar nu de permanentizare a hta.

În afara afecțiunilor care pot provoca hta prin reducerea masei renale (ex. chisti renali sau alte tumori renale), *hta „renoprivă"*, SRAA intervine fie prin mecanism presiv direct, fie prin influențarea retenției de sodiu și apă.

Importanța practică deosebită a dozării arp în *diagnosticul diferențial dintre aldosteronismul primar și hta renovasculară*, merită a fi subliniată. Prezența unei arp anormal de crescute, cu hipokaliemie uneori, în cadrul unei excreții urinare mărite de aldosteron, înlătură ipoteza de sindrom Conn (arp joasă sau nulă).

Implicațiile clinice ale SRAA în sindromul mineralocorticoid (inclusiv sindromul Conn), hta de sarcină, reninoame, coarctația de aortă, feocromocitom, hta medicamentoasă, vor constitui obiect de discuții la capitolele respective.

Tabelul sinoptic 4 redă modificările principale ale SRAA întîlnite în diferite stări hipertensive.

În încheierea acestui vast și totodată actual capitol — relația SRAA și hta — reproducem după Werning C. (99) sinteza informațiilor pe care le poate oferi determinarea reninei în hta (tabelul 5).

Deși mai subsistă încă multe necunoscute, apare din ce în ce mai evidentă *importanța* nu numai teoretică, dar și practică, a *dozării reninei în hta*.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 4

	Renina	Aldosteron	
HTA esențială	n ↘	n	
HTA reno — parenchimatoasă	n ↗	n ↗	
HTA malignă	↗	n ↗	
HTA reno-vasculară	↗	↗	
Aldosteronismul primar	↘	↗ ↗	
Sindrom Biglieri }	↘	↘	C,DOC
Sindrom Eberlein — Bongiovanni }			
Sindrom New-Petterson }	↘	↗	ACTH
Sindrom Sutherland }			
Sindrom Liddle		—	—
Infarct renal	↗		
Anefrici	—		
Insuficiența renală ac.	↗		
Feocromocitom	n ↗	n ↗	
Coarctația de aortă	n	n	

n = normal

după: Werning 1970; Hodler 1972 Biglieri 1972.

Tabel 5

1. *Patofiziologic:* valori scăzute ale reninei în retenția hidrosalină cu hta prin debit cardiac și valori crescute în caz de natriureză și diureză (hipovolemie), consecutiv dezvoltării unei hta prin rezistență.
2. *Patogenetic:* valori crescute ale reninei-angiotensinei se întîlnesc în special în hta malignă, renovasculară și unele hta renoparenchimatoase.
3. *Diagnostic:* determinarea reninei servește în special la diferențierea hiperaldosteronismului primar de cel secundar, întrucît în forma primară se constată valori scăzute, în cea secundară valori crescute.
4. *Terapeutic:* forma hiporeninemică a hta es. se va trata în special cu diuretice și antagoniști ai aldosteronului, iar forma hiperreninemică în special cu beta-blocanți, în asociere cu vasodilatatoare (guanetidină, dihidralazină, guancydin, minoxidil). Diuretice numai în caz de retenție hidrică.
5. *Pronostic:* este probabil că forma hiporeninemică a hta determină mai puține complicații cardiace și cerebrale decît forma hiperreninemică.

după Werning C., 1974 (modificat)

3. Rolul ionului sodiu (patogenia sodată).

După cum s-a arătat deja anterior, între SRAA și bilanțul sodic există strînse interrelații (1, 2, 3). Deja Brown și col. (4) au evidențiat existența unei inverse relații între concentrația plasmatică a sodiului și cea a reninei, în cadrul unui studiu făcut pe 253 hipertensivi de diferite forme (fig. 1). Este de subliniat că această constatare se întîlnește la întregul lot studiat, ceea ce ar atesta existența unei tulburări a relației renină—sodiu în diferite forme de hta. Mecanismele posibile a explica acest fapt, au dus la ipoteza

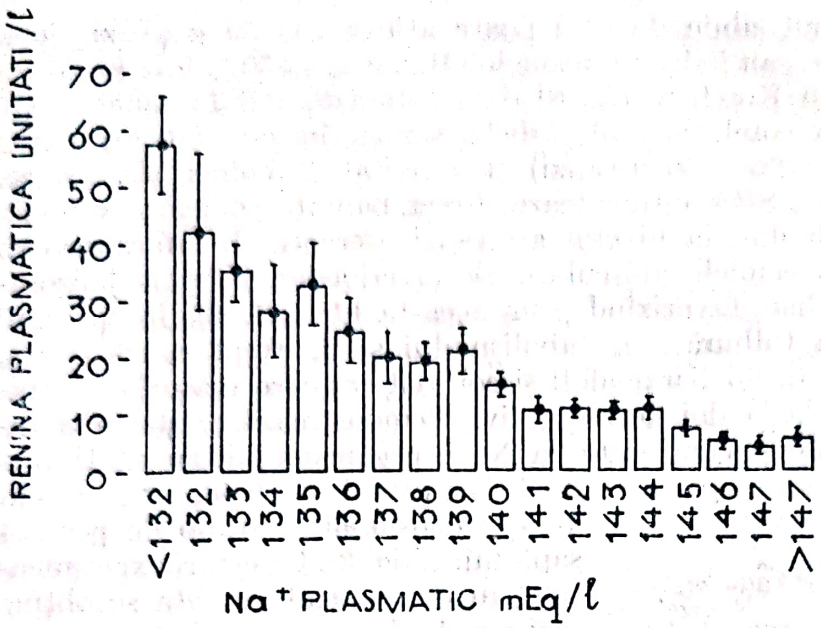


Fig. 1. Relația inversă dintre concentrația plasmatică a sodiului și cea a reninei — studiu pe 253 hipertensivi, diferite forme *(după Brown J.J., 1965)*

intervenției a două tulburări primare a) eliberare excesivă de renină în raport cu balanța sodică (fig. 2 B sau C), mecanism predominent în hta renală și b) incapacitatea unei tensiuni arteriale normale a facilita pierderea de sodiu (fig. 2 A), mecanism responsabil de hta prin exces de steroizi. La

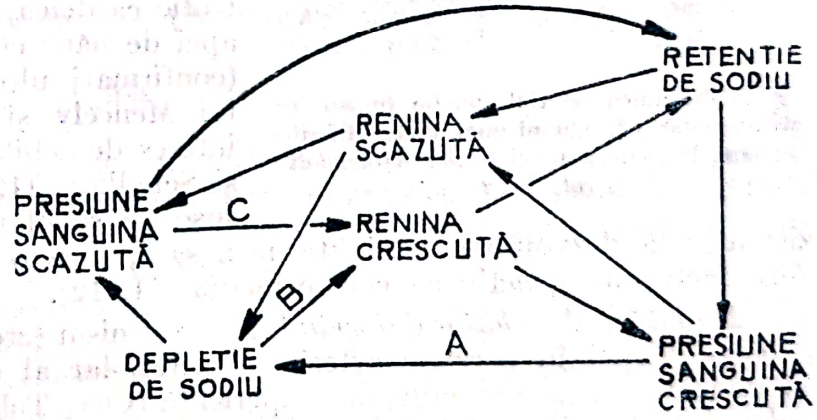


Fig. 2. Tulburări ale relației renină — sodiu în hipertensiunea arterială *(după Brown J. J., 1971)*

majoritatea hipertensivilor cele două mecanisme se intrică, ceea ce contribuie la dificultatea de a găsi o singură cauză explicativă. Măsura în care atare mecanisme intervin și în hta es. este obiect al discuțiilor (5). Poziția centrală a aldosteronului în echilibrul sodic al organismului, nu mai poate fi pusă la îndoială (1, 2, 6), prin aceasta interferînd secundar volumul plasmatic și presiunea arterială.

Dealtfel, numeroase fapte susțin posibilitatea unei relații cauzale între sare (ionul sodiu) și hta umană și experimentală (10, 11, 12, 13, 14). Vom parcurge pe scurt doar cîteva din ele. Cercetările epidemiologice au arătat că incidența hta ar fi mai mică la grupele etnice cu consum redus de sare (eschimoșii din Groenlanda, triburi montane din China, indienii din Panama) (cit.7) spre deosebire de populațiile cu mare consum (japonezii din provincia

Honshu, unde consumul zilnic de sare poate atinge 25—50 g pe zi, cu o incidență de 40% a hta, sau indigenii insulelor Bahama — 50% hta în colectivitate). Cercetările lui Kotchen (cit. 8) demonstrează, atît la sănătoși cît și hipertensivi, strînsa corelație dintre dieta săracă în sare (10 mEq Na/zi) și bogată în sare (200—250 mEq/zi) și activitatea reninei plasmatice. Thurau (8) consideră că SRA influențează direct balanța sodică și volemia prin intermediul rinichiului, la nivelul arteriolei aferente. În afara măririi concentrației sodice în celulele musculare ale arteriolelor, retenția hidrosalină crește debitul cardiac, favorizînd prin aceasta hta (cit. 8). În sprijinul importanței primare a tulburării metabolismului sării, drept cauză a hta, poate fi adusă experiența lui Kirkendall și col. (cit. 8) care măsurînd intravasal tensiunea arterială la doi normotensivi, demonstrează creșterea paralelă a tensiunii arteriale și conținutul în Na a organismului, cu cantitatea de ClNa pro die — 0,58, 12, 2 sau 23,8 g consumată — timp de peste 4 săptămîni (fig. 3). Cercetări experimentale au demonstrat că hta se obține mai repede și mai ușor, dacă se crește aportul de sare, aceasta indiferent de procedeul folosit (tip Goldblatt, tip Page sau administrare de DOCA) (9, 10). Mai mult, Sapirstein și col. (cit. 6) obțin la șobolan hta cu hipertrofie cardiacă, numai prin înlocuirea apei de băut cu o soluție salină 2% (confirmări ulterioare prin cercetările lui Meneely și col. (cit. 6). De un interes deosebit sînt lucrările lui Dahl și Schalkow (1964), care obțin două sușe de șobolani, „sensibili" sau „rezistenți" la dezvoltarea unei hta prin sare, încă o dovadă a interpătrunderii factorului genetic cu cel de mediu (11, 12).

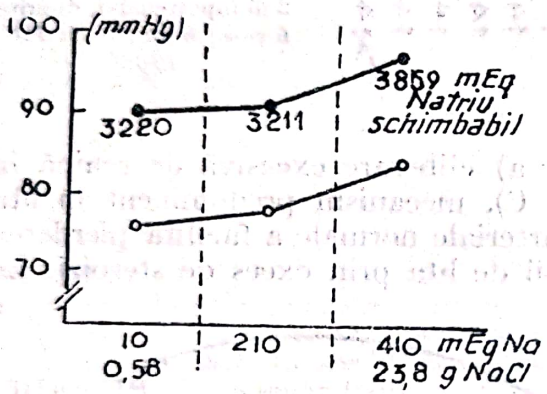


Fig. 3. Presiunea arterială medie (măsurare intravasculară) în cursul unei diete diferite în sare, la normotensivi *(după Kirkendall și col, 1972)*

Tulburări ale echilibrului sodiului în organism (creșterea Na schimbabil, a concentrației în peretele arterial și arteriolar al sodiului), au fost puse în evidență atît la animalul de experiență (Cier, Tobian) cît și la om (Hoobler) (cit. 15). O posibilă tulburare a transportului celular al sodiului, transmembranar (Friedman) ar sta la baza excesului de sodiu din celulele musculare netede vasculare și prin aceasta s-ar produce un răspuns exagerat la substanțele vasopresive : catecolamine și A II (cit. 15). În sfîrșit, experiența clinică a confirmat de mult (de la Widal încă) efectul bun al dietei sărace în sare (ex. regimul Kempner) în reducerea hta, fapt confirmat mai recent prin spolierea în sodiu cu ajutorul salidiureticelor.

4. Factorul natriuretic („al treilea factor")

Se știe că reglarea excreției urinare a sodiului o face filtrația glomerulară și aldosteronul. Existența „fenomenului scăpării" la administrare repetată de aldosteron (vezi paragraful respectiv) cît și capacitatea reglării

eliminării urinare a sodiului, independent de filtrația glomerulară și reabsorbția tubulară a sodiului, au dus la ipoteza existenței unui principiu umoral care ar putea modula reabsorbția sodiului. Bănuit de Smith H. W. acest factor a fost afirmat de către de Wardener și col. (1961) (cit. 16) în cercetări pe cîine: la cîini cu circulație încrucișată, cu perfuzie rapidă de soluții saline la donator, fără modificări ale fracției filtrate sau activității aldosteronului, se produce la primitor o creștere a eliminării sodiului. Mills (1960) comunică despre un extract din perfuzat de ficat de cîine, ce produce diureză și natriureză. Cort și Lichardus (experiențe pe tegument de broască) consideră aceste substanțe active natriuretice a fi peptide. Rector și col. (1968) au raportat că plasma sau dializatul de la șobolani, în prezența unei expansiuni a volumului extracelular prin soluții saline izotonice (cit. 16) ar micșora reabsorbția tubulară a sodiului. În sfîrșit, cercetările lui Krück F. (16), întreprinse între 1966—1969 și confirmate de Viskoper și col., au dus la izolarea din urină, prin dializă și ultrafiltrație, a unei fracțiuni care inhibă la șobolani reabsorbția tubulară a Na. Această fracțiune conține: carbon 42%, azot 7% și 6,75% hidrogen. Și cercetările echipei lui Laragh (cit. 15) susțin existența unui factor natriuretic în urină și plasmă. Rinichii ar fi locul de formare a factorului umoral natriuretic (Davis și col.), iar punctul său de atac tubul proximal și ansa lui Henle. Problema mecanismului intim de acțiune rămîne deschisă: fie influențarea directă a fenomenelor de transport celular, fie indirect, prin modificări intrarenale sau hemodinamice. În prezent, nu există date care să poată afirma sau nega intervenția acestui factor umoral în patogenia hta.

5. Hormonul antidiuretic (ADH)

Cercetări recente tind să demonstreze că SRA stimulează nu numai secreția de aldosteron, ci și acelea de hormon antidiuretic (adiuretină, ADH) din retrohipofiză, prin aceasta intervenind direct în echilibrul apei din organism (17). Astfel, Bonjour și Malvin (17) obțin creșterea semnificativă a nivelului ADH circulant în cursul unei perfuzii de 10 ng/kg/min. angiotensină, în vena femurală, la cîini anesteziați. Spre a dovedi că și angiotensina endogenă are același efect, autorii menționați au perfuzat renină și prin sinteza consecutivă a angiotensinei, obțin aceleași rezultate (activitatea adiuretinei se aprecia prin metodă biologică, pe șobolani). O altă problemă care s-a pus, a fost de a se preciza sediul receptorilor pentru stimularea ADH. În acest sens, practicînd perfuzii atît în vena femurală cît și artera carotidă, autorii constată că ultima cale de administrare antrena o concentrație mai mare a ADH. Mai mult, perfuzia cu angiotensină a sistemului ventriculocisternal la cîini anesteziați, creștea la fel secreția de adiuretină (17, 18). S-a conchis deci că receptorul pentru eliberarea de ADH s-ar găsi în vecinătatea nucleilor paravertebrali. Fapt demn de notat: în toate aceste experiențe, stimularea ADH avea loc fără modificări ale natriemiei, osmolalității serice sau presiunii arteriale medii. Un mecanism tip feed-back negativ, similar celui dintre aldosteron și renină, ar exista și în cazul adiuretinei: creșterea concentrației de adiuretină reduce eliberarea de renină. Acest mecanism s-ar exercita prin intermediul baro- sau chemoreceptorilor

Scanned with OKEN Scanner

intrarenali de la nivelul ap jg (19). Ortostatismul, hemoragia, vagotomia sau obstrucția arterei carotide comune cresc nu numai cantitatea de angiotensină, ci și de adiuretină (18). Hiponatremia din hta renovasculară ar explica activitatea crescută a ADH (citat 18).

În concluzie, între renină-angiotensină și adiuretină există relații reciproce, în sensul că „angiotensina stimulează adiuretina, adiuretina suprimă SRA iar carența în adiuretină stimulează arp" (18). Pe baza studiilor experimentale și clinice s-a ajuns la ipoteza că renina-angiotensina reglează pe de o parte balanța sodică prin producția de aldosteron, pe de altă parte bilanțul apei prin liberare de adiuretină (fig. 4); aceasta îl determină pe Werning C. să descrie, în analogie cu SRA și un sistem renină-angiotensină-adiuretină (18).

Relații posibile ale reninei/angiotensinei cu metabolismul sodiului și apei

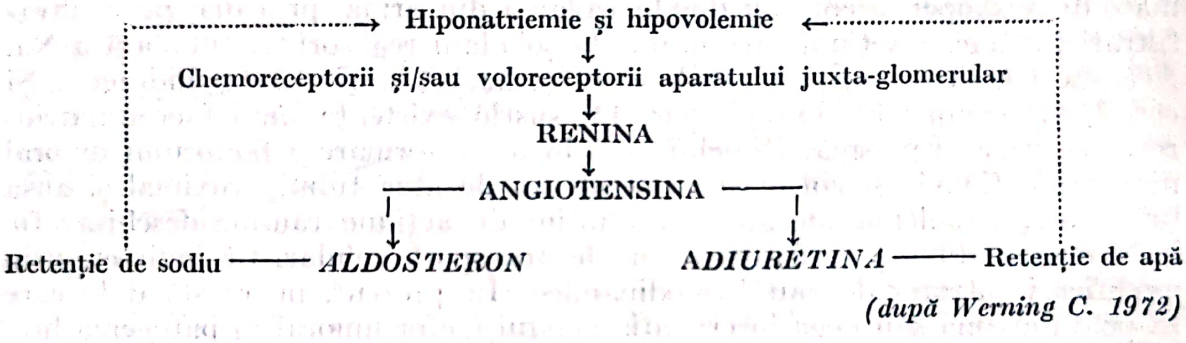


Fig. 4. Relații posibile ale reninei-angiotensinei cu balanța sodiului și apei

6. Kininele plasmatice

Sînt polipeptide vasoactive, formate din precursori, numiți kininogeni (substrate formate de ficat), prin intervenția unor enzime-kininogenaze (ar fi peptidoesteraze). Există și enzime inhibitorii, denumite kininaze (fig. 5). Principalele kinine plasmatice sînt: bradikinina (kinina 9), kalidina (kinina 10) și metionilkalidina (kinina 11). Cercetările lui Frey E. K. (5, 20, 21) au arătat că o substanță macromoleculară, termolabilă și hipotensivă, obținută din urina omului și a mamiferelor — kalikreina — se desface într-un polipeptid vasoactiv (ce aparține fracțiunii α_2-globulină), polipeptid care este kalidina. Printre principalele acțiuni ale kininelor este și scăderea rezistențelor periferice (prin dilatarea arteriolelor), ceea ce antrenează și o scădere a tensiunii arteriale. Dacă actualmente sînt incriminate ca intermediari chimici ai inflamației, nimic nu este clar cu privire la eventuala lor intervenție în mecanismul patogenic al hta.

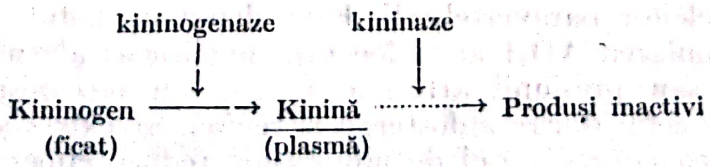


Fig. 5. Sinteza și degradarea kininelor plasmatice

7. Prostaglandinele și hipertensiunea arterială

Un capitol pasionant, dar încă foarte confuz, al mecanismelor patogenice în hta îl constituie relația eventuală dintre prostaglandine și hta. De fapt, tema noastră ne determină a aborda doar următoarele aspecte:

efectele cardiovasculare ale PG
rinichiul, organ hipotensiv
sursa celulară a PG renomedulare
relațiile PG cu renina, angiotensina și aldosteronul
interacțiunea PG — catecolamine
ipoteza deficienței în PG în geneza hta umane
implicațiile terapeutice ale PG în hta

Efectele cardiovasculare ale PG

Vase. Principala acțiune a PG din grupa E și A este acțiunea vasodepresoare, prin dilatarea arteriolelor periferice, în majoritatea teritoriilor vasculare (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Efectul relaxant se datorește acțiunii directe asupra fibrei musculare netede, așa cum s-a dovedit in vitro și in vivo, la diferite specii animale (1). Perfuzia intraarterială de 50 μg PGA_2 la 10 cîini (3) scade rezistența periferică cu 38%, iar tensiunea arterială diastolică cu 40 mmHg, durata acțiunii fiind 15 minute; creșterea concomitentă a debitului cardiac este probabil compensatorie, prin tahicardie reflexă. Același efect se obține și la cîini hipertensivi, dar durata este mai scurtă (3, 8). După injecție intraarterială de PGE_2 tot la cîine, Maxwel G. M.; Nakano J. (cit. 1) demonstrează creșterea debitului sanghin coronarian, renal, brahial, carotidian, femural și scăderea rezistenței pulmonare Ceea ce este de subliniat în toate aceste cercetări experimentale este faptul că acțiunea vasodilatatoare a PG nu este abolită de atropină, propranolol methisergid sau antihistaminice (3, 8). PG nu provoacă dilatație venoasă, nici repartiție anormală a volumului sanghin în ariile vitale. Spre deosebire de PGE și PGA, PGF nu posedă acțiune vasodilatatoare arteriolară dimpotrivă, prin efect venoconstrictor, măresc reîntoarcerea sanguină la inima dreaptă (Horton E. W., Mark A. L. și col.) (cit. 1), cresc presiunea auriculară dreaptă și cea pulmonară și, mai ales, cresc rezistența pulmonară și cea periferică totală.

Urmare a vasodilatației arteriolare, PGE și PGA scad presiunea sanguină sistemică, la majoritatea animalelor de experiență: cîine, pisică, șobolan, iepure, cobai (cercetările lui Bergström ș. a.) (12). Se confirmă astfel constatările inițiale, de pionierat, ale lui von Euler și Goldblatt E. W. (1935) (1). La acea epocă, von Euler arătase că administrarea, la unele animale sau la om, de extracte de glandă seminală sau prostată, declanșa o puternică acțiune depresivă asupra presiunii sanghine; în schimb, mușchii izolați de intestin sau uter erau stimulați (13). Goldblatt E. W. releva fapte similare: extracte de plasmă seminală umană sau însăși plasma seminală, injectate intravenos, scad presiunea sanghină la pisică și iepure anesteziați, chiar în prezența atropinei; injecțiile subcutanate erau fără efect. Goldblatt E. W.

Scanned with OKEN Scanner

sublinia cu justeţe că nu era vorba nici de cholină, nici histamină, nici adenozină, ci de o substanţă cu totul nouă (cit. 13).

Doza-prag hipotensivă la cîine, de PGE_1, în injecţie intravenoasă unică, oscilează în jurul a 1 mcg/kg (la alte specii animale ajungînd pînă la 10 mcg/kg) (8). Explicaţia acţiunii hipotensive este raportată la scăderea rezistenţei vasculare periferice şi — mai puţin probabil — unei staze sanghine în sistemul port (cum o afirma von Euler şi Elliason R. în 1967) (cit. 8).

Pe *cordul* şi *aorta* de iepure izolate, în mod paradoxal, PG provoacă coronaroconstricţie şi contracţii ale aortei (Khairallah şi col., 1967; Strong şi Borth, 1967) (cit. 4, 13), în timp ce pe micile artere (200—1 000 μ diametru exterior), PGE_1 produce un efect bifazic: contracţie în doze mari (10^{-6}—10^{-5} M) şi relaxare în doze slabe (10^{-9}—10^{-7} M). Alţi cercetători arată că efectele PG asupra inimii izolate şi a coronarelor variază de la o specie la alta: la şobolan, cobai şi pui de găină, PGE_1 are puternică acţiune inotropă şi cronotropă pozitivă (13), lucru ce nu se întîlneşte la pisică şi nici la iepure. La aceste animale, totuşi, PG cresc debitul coronarian în mod semnificativ, efect dependent de concentraţia calciului în miocard (Bergström şi col., 1966). (cit. 8). Frecvenţa cardiacă creşte sub influenţa PG, efect inhibat de propranolol, în timp ce acţiunea hipotensivă persistă.

La om. După cum rezultă din fig. 1 (reprodusă din Bergstrom S. şi col., 1959) (8), perfuzia de PGE_1, în doză de 0,2 mcg/kg/min., la un adult normotensiv, declanşează o scădere importantă a tensiunii arteriale; volumul sistolic, consumul de oxigen, debitul cardiac şi frecvenţa cardiacă creşteau de asemenea. Aceste efecte persistau numai atît timp cît dura perfuzia, dispărînd la scurt timp de la întreruperea sa; ulterior, Bergström şi col. (1969) mai menţiona că alte PG: PGE_2, PGF_2, PGA_1 sau $PGF_{2\alpha}$ aveau doar efect tahicardizant, fără a modifica tensiunea arterială (8).

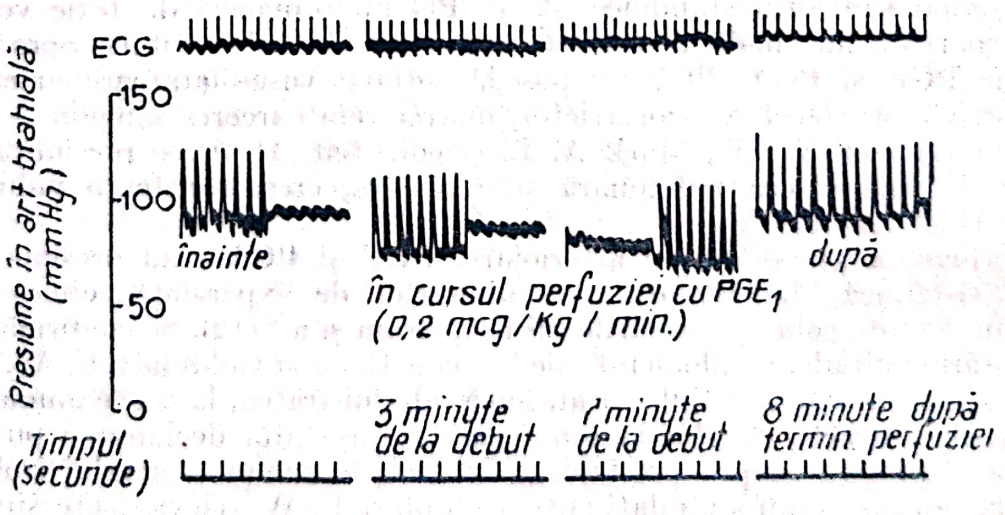


Fig. 1. Perfuzia de PGE_1 (0,2 mcg/kg/min.) la un adult sănătos provoacă o cădere semnificativă a tensiunii arteriale. Efectul se menţine toată durata perfuziei şi dispare rapid după suspendarea sa, probabil din cauza metabolismului rapid al PGE_1 în organism.

(după Bergström S. şi col., 1959)

Cam în aceeași perioadă (1967), Lee J. B. (3) obține, la o pacientă de 25 ani, cu hta es. rezistentă la medicația antihipertensivă (tiazide, hidralazină, guanetidină și ganglioplegice), perfuzînd 191 mcg, apoi 382 mcg/min. PGA_2, următoarele modificări :

— scăderea tensiunii arteriale sistolice de la 186 mmHg la 165, iar a distolicei de la 114 mmHg la 106 ;

— frecvența cardiacă crește de la 92 la 114/min. ;

— debitul cardiac crește de la 8,4 la 10,5 l/min., iar

— rezistența periferică totală (calculată în unități, după formula : $\frac{\text{presiunea sanghină medie mmHg}}{\text{debit cardiac l/min}}$) scade de la 17,5 la 12,5 unități. Nu s-au observat efecte secundare : roșeața feței, tulburări de vedere sau gastrointestinale.

Rezumînd, acțiunile PG asupra circulației și inimii constau în :

scăderea tonusului arteriolar
scăderea tensiunii arteriale
creșterea frecvenței cardiace
creșterea debitului cardiac și coronarian
creșterea tonusului venos

Trebuie subliniat însă că efectele cardiovasculare ale PG variază cu tipul de PG, doză, calea de administrare și specia animalului. De asemenea, rolul fiziologic al PG în homeostazia arterială este posibil, dar încă ipotetic (o atare ipoteză, care integrează PG în sistemul renină-angiotensină-aldosteron, va fi prezentată ulterior). În plus, PG ar interveni în reglarea debitelor circulatorii regionale (renal, pulmonar, coronarian), în vasodilatația funcțională a glandelor endocrine și în hiperemia reacțională din inflamație. Din cauza metabolismului rapid, PGE ar fi responsabilă de acțiunea locală, în timp ce PGA (cu o mai lungă semiviață), posedă atît funcții sistemice, cît și acțiune locală (1, 8). Menționăm de asemenea, că spre deosebire de alte mamifere, care posedă o PGA-izomerază circulantă (care transformă PGA în omologul său vasoinactiv PGB), plasma umană nu conține o astfel de activitate enzimatică.

Rinichiul, organ hipotensiv

Deși PG sînt substanțe ubicuitare, identificarea și caracterizarea chimică a unor acizi grași ciclici din medulara rinichilor, a demonstrat prezența a trei PG renomedulare (13) : PGE_2, PGF_2 și PGA_2. Prin aceasta se demonstra, că în afara clasicului rol prohipertensiv (cauza unor forme de hta sec.), rinichiul mai posedă și o funcție antihipertensivă, independentă de orice funcție excretorie. Să parcurgem principalele etape care susțin rolul hipotensiv (sau antihipertensiv) al rinichiului.

În 1905, Paessler și Heinecke (15) printr-o heminefrectomie de o parte, urmată de o nefrectomie totală de cealaltă parte și completată de ablația succesivă a segmentelor hemirinichiului restant, provocau constant o hta. Mult mai tîrziu (1949), Grollman A., Muirhead E. R. și Vanata obțin hta prin nefrectomie bilaterală la cîine, animalul fiind menținut în viață prin dializă peritoneală, fără variații mari ale masei sanghine. Leziunile vasculare care apăreau erau similare celor din hta experimentală, prin alte pro-

cedce sau hta umană, de la scleroză arteriolară la necroză fibrinoidă. În ambele tipuri de hta renoprivă experimentală, impresia care se degaja era că hta ar fi consecința pierderii unei funcții hipotensoare endocrine renale. Dealtfel și hta tip Goldblatt era greu de creat cînd se păstra rinichiul opus, sănătos. În 1956, Muirhead E. R. și col. aduceau o contraprobă : prin homotransplant renal, la gît, se reușea a reduce rapid (2 ore), hta post-binefrectomie (14).

Dar care este sediul intrarenal al acestei funcții antihipertensive renale ? Lee J. B. și col. (1963) arată că lichidele, în care au fost incubate felii de medulorenală de iepure, posedă o acțiune vasodepresivă pronunțată și prelungită, dacă sînt injectate la șobolanul vagotomizat, normotensiv, tratat cu pentolinium (3). Se mai arată că principiul activ este dializabil, solubil în etanol și are greutate moleculară joasă (sub 4 500). Ulterior (Lee J. B. și col.), prin tehnici de extracție prin solvenți și cromatografie în strat subțire pe DEAE-celuloză, s-au putut identifica în medulorenală 3 PG denumite : compus 1 = $PGF_{2\alpha}$, compus 2 = PGE_2 și medulină = PGA_2. Medulina se mai denumește cu termenul PGE_{2_217}, căci ea rezultă din oxidarea PGE_2 și absoarbe lumina UV la 217 mμ. Prin urmare, medulina, PGA_2 și PGE_{217} sînt sinonime. În sprijinul originii medulorenale a substanțelor antihipertensive lipidice vin și cercetările lui Muirhead E.R. și col., care, pe de o parte, dovedește că extracte apoase de medulară renală, preparate din propriul rinichi, sînt capabile a preveni sau înlătura hta renoprivă a cîinelui binefrectomizat, pe de altă parte, injectarea intraperitoneală de homogenate din țesut medulorenal scade tensiunea arterială, în timp ce homogenatele din corticala renală nu aveau nici un efect (Muirhead și col , 1972) (16). După Daniels și col. (cit. 14) substanța lipidică cu cea mai mare putere vasodepresoare ar fi PGE_2. Cantitatea de PGA_2 este mai mică și nu se știe încă dacă este o realitate certă sau artefact al procesului de extracție (Hickler, 1973) (14). Substratul obligator pentru biosinteza PG ar fi ac. arahidonic, asupra căruia acționează prostglandinsintetaza renomedulară.

În afara PG, s-au mai extras din medulara renală și alte lipide vasodepresorii neutre, care se deosebesc atît ca structură chimică, cît și mod de acțiune. În terminologia anglosaxonă ele se denumesc ANRL = „antihypertensive neutral renomedulary lipid“ și fac obiect al cercetărilor actuale (Muirhead și col., 1973) (16).

Sursa celulară a PG renomedulare

A fost identificată în celulele interstițiale stelate din medulorenală, care se găsesc între ansa lui Henle, vasa recta și tubul colector (fig. 2). Aceste celule au prelungiri citoplasmatice numeroase și conțin granule încărcate cu lipide, ce apar ca niște pete negre, putîndu-se colora cu un amestec de albastru de metilen și azur II (Muehrcke și col.) (17). Granulele citoplasmatice sînt identice, la microscopul electronic, cu „corpii osmiofili“. Ele au capacitatea de a secreta PG. Muehrcke atrage atenția a nu confunda celulele stelate interstițiale cu histiocitele sau fibroblaștii. Există posibilitatea numărării granulațiilor din celulele interstițiale la microscopul optic sau electronic (Muehrcke și col. vorbesc de șase grade de la 0 la 5). O con-

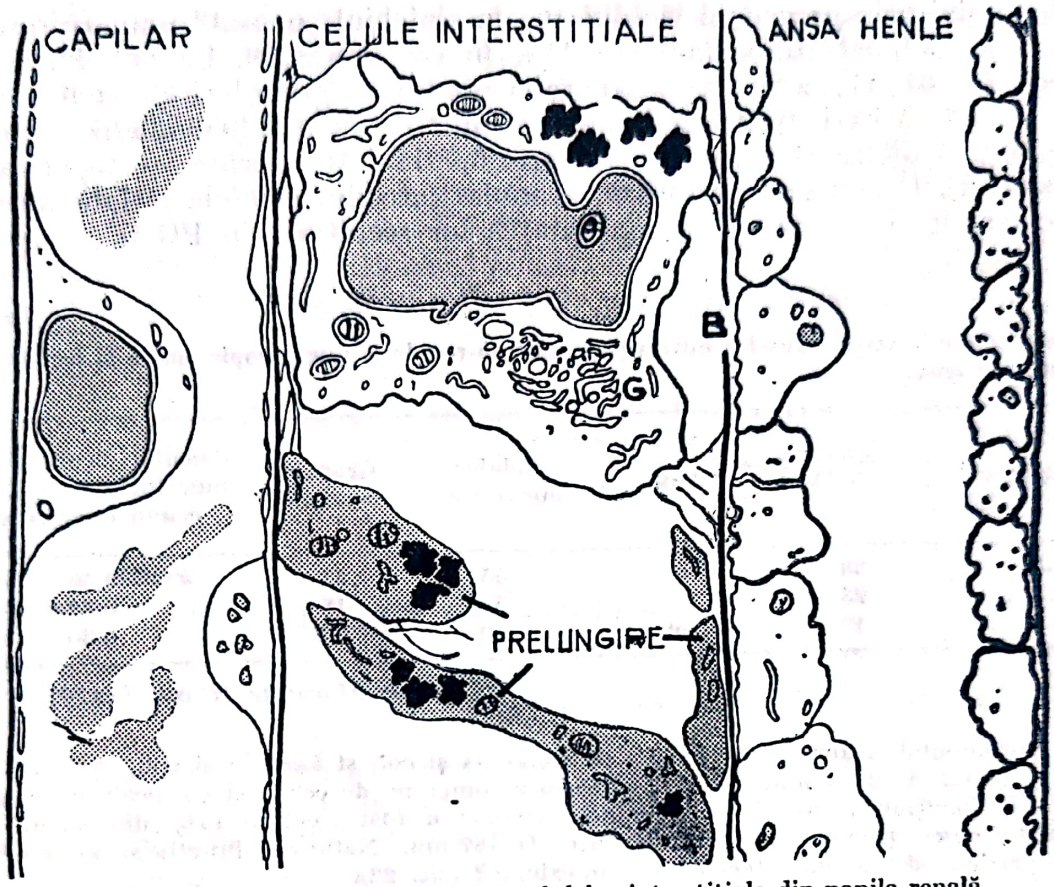


Fig. 2. Reprezentare schematică a celulelor interstiţiale din papila renală *(după Gloor F., 1965)*

firmare a rolului acestor granule în secreţia de PG o aduc atît cercetările experimentale, cît şi la om. Astfel, la şobolani cu hta experimentală prin DOCA + sare se constată o reducere/absenţă a lor, dar numai atunci cînd erau deja prezente leziunile glomerulare şi arteriolare (Muehrcke şi col.) (17). Constatare similară face Tobian L. (1969) (18) la şobolani cu hta „salină" (tabelul 1), scoţînd în evidenţă o corelaţie izbitoare: cînd granulele diminuă, concentraţia în sodiu în aceeaşi papilă este sub normal. Mai interesantă este observaţia lui Ishii şi Tobian (1969), care au lucrat cu şobolani

Tabel 1

Calculul granulelor în papila renală la şobolani normotensivi şi şobolani cu hta „post-salt"

Şobolani	No.	Calculul mediu de granule (pe 100 pătrate)
Normotensivi	10	136
Hipertensivi	21	79

$p < 0{,}001$ *după L. Tobian (1973).*

„Post-salt" hypertension : şobolani hrăniţi timp de 7 săptămîni cu o dietă cu 8% ClNa, urmată de o dietă normală timp de 3 luni.

hipertensivi prin procedeul Goldblatt: în rinichiul „pensat" numărul granulelor (pe 100 pătrate-ocular) era 115, în cel intact 99. La om, Muehrcke și col. (1970) (17) cercetează în paralel gradul de granularitate la 3 normotensivi și 3 bărbați cu hta malignă (cu binefrectomie și hemodializă cronică) și găsesc o diferență semnificativă ($p < 0,001$) între normo- și hipertensivi (tabelul 2). Concluzia: gradul de granularitate din celulele stelate interstițiale este în direct raport cu activitatea lor secretorie în PG.

Tabel 2

Calculul granularității celulelor interstițiale medulo-renale la microscopie optică la trei bolnavi cu hta malignă.

Bolnav	Vîrsta (ani)	Sex	Celule numărate	Granule osmiofile	Calculul mediu al granularității osmiofile pe celula interstițială
1. P.P.	36	m	55	31	0,56
2. W.G.	23	m	55	18	0,32
3. E.F.	40	m	110	33	0,30

după Muehrcke și col. (1970)

Corpusculul renomedular (descris de Prezyma și col. și Lerman și col.) (cit. 23) este un mic nodul de 2—4 mm, alcătuit dintr-o aglomerare de celule și cu localizare caracteristică, la joncțiunea papilei cu medulara externă; a fost găsit în 44% din cazuri, pe o populație neselecționată de 50 adulți, între 41—87 ani. Natura și funcția sa apar neclare (hiperplazie a sistemului interstițial renomedular? (cit. 23).

Relațiile PG cu renina, angiotensina II și aldosteronul

Perfuzînd PGE_1 la 4 persoane normotensive, Carlson și col. (1969) (cit. 5) obține creșterea activității reninei plasmatice în două cazuri. În schimb, Vander (1968) nu constată modificări semnificative ale secreției de renină după perfuzie cu PGE_1 și PGE_2 în artera renală, la 7 cîini. Reluînd aceleași perfuzii cu PGE_1 în aortă, deasupra arterei renale, Werning și Siegenthaler (5) atestă creșterea activității reninei plasmatice, concomitent cu creșterea diurezei, natriurezei și kaliurezei. McGiff și col. (1970) (19), studiind interrelația angiotensină II-PG, dovedesc pe cîini că sub influența A II — perfuzată în artera renală — se eliberează o substanță cu proprietăți biologice și cromatografice ale PG („Prostaglandin like substance") și care se doza în vena renală.

Creșterea secreției de renină prin PG s-ar datora: 1) excitării chemo, baroreceptorilor și voloreceptorilor intrarenali, consecutiv natriurezei și diurezei (scade Na, presiunea și volumul); 2) redistribuției sîngelui intrarenal, produsă de PG și anume: ischemie corticală, cu excitarea aparatului juxtaglomerular; 3) stimulării AMP — ciclic: prin inhibiția adenociclazei medulare, PGE_2 își manifestă efectul presor, blocînd acțiunea vasopresinei (ADH).

Cu privire la efectul natriuretic, el s-ar datora reducerii reabsorbției tubulare a sodiului, consecutiv creșterii presiunii hidrostatice peritubulare

și scăderii presiunii oncotice peritubulare (14). Nicidecum PG nu sînt identice cu „factorul natriuretic" (sau cel de „al treilea factor"). Se înțelege astfel, de ce un aport mare de Na, stimulînd prostaglandinsintetaza renomedulară, golește granulele de acizi grași esențiali, liberînd PG (PGE_2 în special) in situ, ceea ce antrenează natriureză și diureză (14). În sprijinul celor de mai sus vin cercetările lui Lonigro și col. (1971) (cit. 13) care dovedesc că doza cea mai mică de angiotensină II, perfuzată în artera renală la iepure, necesară eliberării de PGE_2 în vena renală, este întîlnită la cîini cu o balanță net pozitivă a Na. Tabelul 3 rezumă proprietățile antagoniste ale angio-

Tabel 3

Proprietățile antagoniste ale angiotensinei II și prostaglandinelor

	Angiotensina II	Prostaglandinele
Frecvența cardiacă	↘	↗
Debitul sistolic	↘	↗
Rezistența periferică	↗	↘
Natriureza	↘ } la normali cel puțin	↗
Diureza	↘	↗
Glicemia	↗	↘ (favorizează glicogeneza)

după Werning C. și Siegenthaler W, 1970

tensinei II și PG. În sfîrșit, menționăm cercetările mai recente (Fichman M. P. și col., 1972), care au demonstrat că administrarea de PGA_1 stimulează secreția de aldosteron (20). Prin urmare, în stadiul actual al cunoștințelor, stimularea nervoasă renală, angiotensina, norepinefrina și ischemia renală, constituie stimulii eliberării PG din medulorenală (mecanismul intim implică activitatea prostaglandinsintetazei) (14).

O încercare de a ilustra într-o schemă integrativă rolul PG în homeostazia arterială și balanța sodiului o face Speroff, în 1973 (21). Ipoteza sa pleacă de la cercetările foarte recente ale lui Zusman și col. (cit. 21, 22) care au demonstrat că nivelul plasmatic al PGA (nu E sau F) scade în cursul ingestiei mărite de sare și crește în cazul unui aport scăzut de sare (voluntari normali); la bolnavi cu hta es. sau renovasculară, se constată nivele plasmatice ale PGA semnificativ mai scăzute (22).

Folosind o metodă radioimunologică, concentrația plasmatică a PGA la normotensivi cu aport în Na peste 100 mEq/24 ore (à jeun și în ortostatism) este 1,2—2,4 pg/ml; scăderea aportului sodic la 75 mEq/24 ore, ridică concentrația plasmatică la 2,5—4,0 pg/ml. Interesantă este diferența net semnificativă a concentrației plasmatice între normotensivi și hta es. (12 pacienți cu diastolica constant crescută); la hipertensivi (fig. 3) concentrația a fost cu mult mai scăzută față de normotensivi, indiferent de aportul sodic alimentar (cercetările lui Lee, confirmate de Zusman) (23).

Iată schema ipotetică a lui Speroff, cu privire la rolul PGA în mecanismul homeostaziei arteriale și balanței sodiului: în cazul unei diete sărace în Na, nivelul reninei și angiotensinei II crește; ca răspuns la creșterea nivelului circulant al A II, substanță puternic vasoconstrictivă, poate crește

pg = picogram

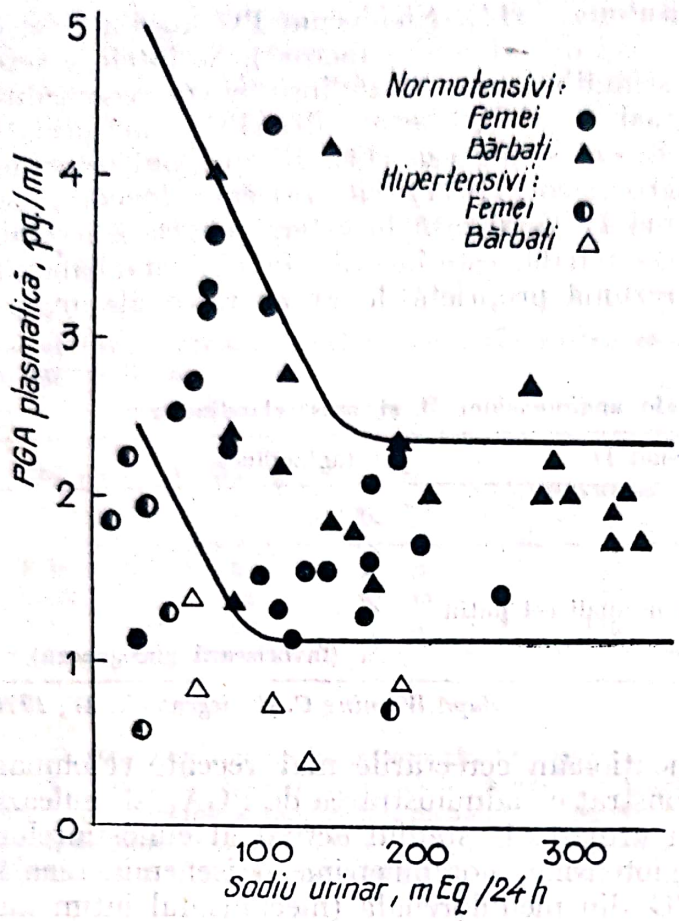


Fig. 3. Concentrația plasmatică a PGA la normotensivi și bolnavi cu hipertensiune esențială *(după Lee J.B., 1973)*

presiunea sanghină. Acest efect vasopresor este antagonizat de PGA, care tinde a normaliza tensiunea arterială, iar prin stimularea debitului aldosteronului, întărește efectul A II în conservarea sodiului și menținerea volumului intravascular. Invers, prin aport mărit de Na, nivelele reninei și angiotensinei cad iar modificările respective în PGA și aldosteron tind să mențină tonusul vasomotor normal și nivelul sodiului.

Interacțiunea PG – catecolamine

A fost semnalată din 1967, cînd Kayralp și Turker (cit. 13) demonstrează că PG facilita eliberarea de catecolamine din suprarenală, la cîine. Ulterior (1969—1972), suedezul Heldqvist (cit. 13) ajunge la ipoteza că PGE_2, liberată prin stimularea nervilor adrenergici, exercită o acțiune inhibitorie asupra eliberării în continuare de noradrenalină în genere, de alți cercetători. la excitația simpatică, ipoteză confirmată, Într-o revistă recentă Horton E. W. (24) evocă 4 posibilități de interacțiune între PG și catecolamine, la nivelul sinapsei simpatice postganglionare:

1. PG din seria E antagonizează unele acțiuni ale catecolaminelor;
2. eliberarea de PG prin stimulare nervoasă adrenergică;
3. inhibiția eliberării de noradrenalină sub influența PGE_2 și PGE_1;
4. medicamentele care blochează biosinteza PG, pot potența răspunsul la stimularea adrenergică.

În încheiere, autorul arată că problema este complexă și previne asupra greșelii de a se trage concluzii prea simplificate cu privire la rolul PG la terminațiile nervoase adrenergice.

Ipoteza deficienței în PG în geneza hta umane

Plecînd de la funcția antihipertensivă a rinichiului, Lee J. B. (23, 25, 26) a emis o explicație ipotetică asupra rolului lipsei de PGA, axată pe 3 posibilități (fig. 4):

1. cele două principale PG (E_2 și A_2) vasodepresoare, eliberate de medulorenală pe cale venoasă și limfatică, pătrund în torentul circulator și printr-o acțiune directă asupra musculaturii netede arteriolare, produc dilatație arteriolară periferică (în special în teritoriul splanhnic); lipsa PG renomedulare în circulația sistematică va permite preponderența mecanismelor presoare, creșterea rezistenței periferice totale și, consecutiv, hta; de notat că PGA_2 nu este inactivată rapid în pulmon;

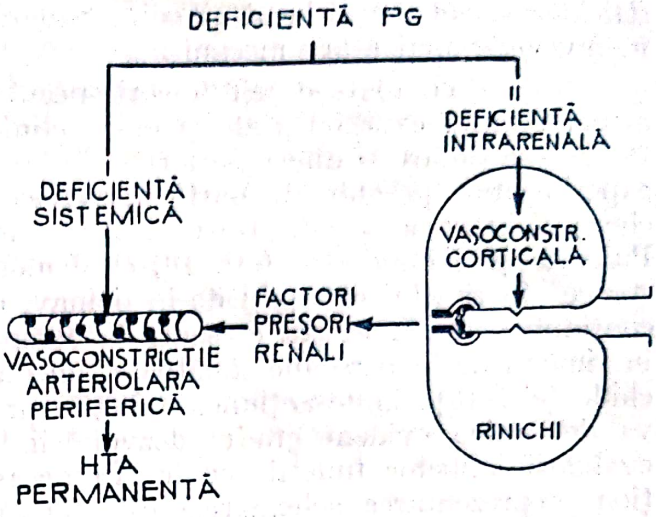


Fig. 4. Explicația ipotetică a lipsei prostaglandinelor în patogenia hipertensiunii arteriale esențiale *(după Lee J.B., 1971)*

2. PG, reglînd distribuția sîngelui în rinichi, lipsa locală, intrarenală, va duce la creșterea debitului sanghin în medulară, cu scădere corespunzătoare în corticală. Scăderea fluxului sanghin în corticala renală (vasoconstricție corticală) va determina intrarea în joc a sistemului renină-angiotensină, cu predominența factorului presor.

Aceste două ipoteze au la bază ideea unei deficiențe congenitale, în PG renomedulare, la bolnavii cu hta es.;

3. PG pot fi sintetizate la nivelul arteriolelor periferice sau în imediata lor vecinătate, declanșînd dilatarea lor. După ce au acționat sînt degradate, local sau în pulmoni. O tulburare în catabolismul lor (exces de distrugere), poate determina vasoconstricție arteriolară periferică, cu creșterea rezistenței periferice totale.

Un alt mod de a explica hta printr-o deficiență în funcția renală antihipertensivă (deci în PG), este cel propus de Hickler (1973) (14): reducerea activității PG-sintetazei renomedulare, de natură constituțională, antrenează lipsa PG, ceea ce împiedică excreția supraîncărcării cu Na. Condiția aceasta necesită, pentru a menține volumul plasmatic la limite normale, o filtrație mărită a Na prin creșterea debitului cardiac — consecutiv renal — așa cum se întîlnește în faza inițială a hta. Apoi, ca un răspuns miogenic, de autoreglare, al arteriolelor periferice, crește tonusul arteriolar și rezistența periferică totală, în timp ce debitul cardiac revine la normal. În stadii mai avansate, creșterea presiunii sanghine de durată duce la diureză de presiune, păstrînd volumul plasmatic redus. În consecință, după Hickler (14), hta nu ar fi decît un mecanism compensator față de deficiența renomedulară în PG în vederea unei excreții corespunzătoare a aportului de Na.

S-a vorbit și de un mecanism indirect al acțiunii depresive al PGE_2 și PGA_2: necesitatea unui interval de timp între injecția de PGE_2 și scăderea tensiunii arteriale în hta renovasculară prin stenoza arterei renale

(Hickler și col.; Muirhead și col.; Samova) (14, 16, 27, 28, 29) pledează în favoarea unui atare mecanism.

Oricum, cu toate datele uneori speculative și controversate, există numeroase fapte experimentale și chiar clinice, în sprijinul unei relații între PG renomedulare și diferitele forme de hta. Făcînd abstracție de cercetările experimentale pe animal, foarte numeroase (Strong și col.; Samova și Docher; Nekrasova și col. etc) (cit. 16) aș menționa lucrarea lui Nekrasova, Pulceva și Khundodze (cit. 16) ce demonstrează scăderea „PG-like substance" în rinichii extirpați de la bolnavi cu hta renovasculară, în timp ce conținutul în renină era crescut, în comparație cu valorile normale găsite în rinichii de la persoane sănătoase, imediat după moarte. Nekrasova conchide (cit. 16): „interacțiunea funcției presoare și depresoare a rinichilor va determina evident gradul dezvoltării hta" și insistă asupra necesității evaluării ambelor funcții renale. În această optică, consider util a menționa reprezentarea schematică integrativă a acțiunilor prohipertensive și antihipertensive ale rinichiului, imaginată de Muirhead și col. (1973) (16). Autorii vorbesc de 3 acțiuni prohipertensive (presorii), realizate prin: sistemul renină-angiotensină, retenția hidrosalină (aldosteronul) și lipsa de factori renomedulari —ANRL— și 3 acțiuni antihipertensive: vasodilatația arteriolară directă prin PG, natriureza („cel de al 3-lea factor" sau numai hemodinamic) și acțiunea indirectă depresorie (ANRL).

Implicații terapeutice

Proprietățile antihipertensive larg analizate anterior și posibilitatea obținerii de cantități suficiente de PG, chiar și pe cale sintetică, au stimulat tentativa utilizării lor în hta (30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37). În acest sens Lee J. B. (cit. 8, 23) a raportat la conferința asupra PG, organizată de Academia de științe din New York în 1971, 6 observații de hta es. severe, tratate prin perfuzii de PGA_1.

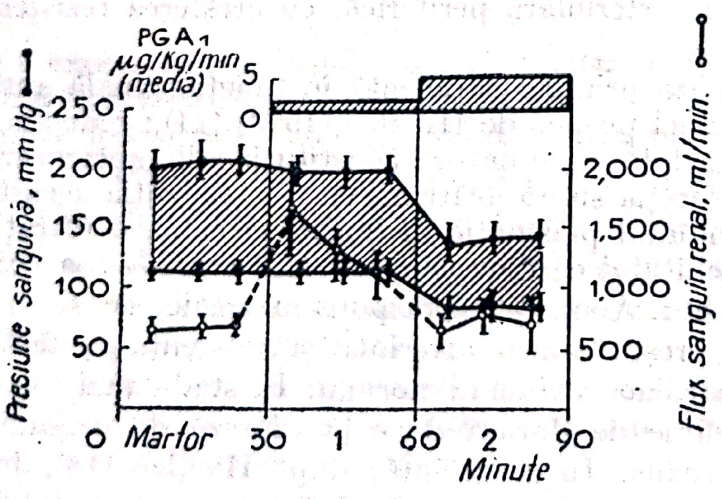


Fig. 5. Efectul administrării intravenoase de PGA_1 asupra fluxului sanghin renal și presiunii arteriale la bolnavi cu hipertensiune esențială.

Efectul inițial constă în creșterea fluxului sanghin renal în perioada 1. Cînd presiunea sanghină a scăzut la valori normotensive în perioada 2, fluxul sanghin renal ridicat revine la valorile de control. Fiecare valoare reprezintă media ± DS; n = 6. După Lee J.B. și col., 1971.

După cum se observă din fig. 5, perfuzia i. v. de PGA_1, în doză de 1 µg/kg/min., la cei 6 hipertensivi, nu produce în primele 30 minute (perioada 1), vreun efect asupra tensiunii arteriale; creșterea dozei la 5 µg/kg/min., antrenează o scădere a tensiunii arteriale de la 210/115 mmHg la 140/80 mmHg. În paralel se remarcă în prima perioadă (1), creșterea fluxului sanghin renal (de la 600 la 1 690 ml/min.),

pentru ca atunci cînd s-a produs normotensiunea (perioada 2), să revină la valoarea din perioada de control. Prin urmare, normotensiunea prin PGA_1, la bolnavi cu hta se însoțește de scăderea rezistenței periferice, cu flux sanghin normal și excreție normală de sodiu și apă. Efectul pare specific hta es. și hta renovasculare, el neîntîlnindu-se în alte forme de hta secundară (în femocromocitom asistăm dimpotrivă la creșterea tensiunii arteriale (23).

Nu poate fi trecută cu vederea posibilitatea ce s-ar putea ivi de a controla hta prin produși naturali, extrași din medulorenală, care exercită și un „control feed back". Există tendința de a se obține PG care să poată fi administrate per os.

Se pot trage concluzii ? Ar fi prezumțios și prematur. Cert este că aceste fascinante substanțe lipidice renomedulare rețin atenția multor cercetători și oferă interes chiar clinicianului. Într-o problemă atît de complexă—și de ce nu confuză — ca aceea a etiopatogeniei hta, rolul PG va elucida sau complica mai mult datele problemei ? Viitorul o va arăta.

BIBLIOGRAFIE

1. Rolul catecolaminelor în hta

1 Gitlow S. E., Mendlowitz M., Smith A., Gall E., Wolf R. L., Naftchi N. E.: *Pharmacology and metabolism of norepinephrine in patients with essential hypertension*; Amer. J. Cardiol., 9: 717, 1962.

2 Mornex M. R., Peyrin L.: *Physiopathologie médullosurrénalienne*; Presse méd. 75: 539 și 601, 1967.

3 Mornex M. R., Peyrin L.: *Données récentes concernant la physiologie du système adrénosympathique*; Revue lyonnaise de médecine, 18: 489, 1969.

4 Marinescu V., Păușescu E., Ionescu M.: *Catecolaminele*; edit. Acad. R.P.R., București, 1965.

5 Popovici D., Săhleanu V.: *Hormonii și patologia cardio-vasculară*; edit. Acad. R.S.R., București, 1966.

6 Roth G. M.: *The role of catecholamines in hypertension* — a review; Amer. J. Cardiol., 9: 724, 1962.

7 Wurtman R. J.: *Catecholamines*; New Engl. J. Med., 273: 637, 697 și 746, 1965.

8 Searcy L. R.: *Catecholamines*, în: Diagnostic biochemistry; edit. McGraw-Hill Book, New York, 1969, p. 143.

9 Siegenthaler W., Endres P.: *Nebennierenmark*, în Klinische Pathophysiologie (red. Siegenthaler), edit. G. Thieme, Stuttgart, 1970, p. 331.

10 Axelrod J., Weinshilboum R.: *Catecholamines*; New Engl. J. Med., 287: 237, 1972.

11 Cheymol B.: *L'étude du métabolisme des catécholamines*; Vie méd., 54: 2 713, 1973.

12 Estande J. P.: *Catécholamines et récepteurs adrénergiques*; Nouvelle Presse méd., 3: 681, 1974.

13 Engelman K., Sjoerdsma A.: *Catecholamines and phaeochromocytoma*; Clinician (Searle monograph), 1: 109, 1971.

13 bis. Blaschko H.: *Catecholamine byosynthesis*; Brit. med. Bull., 29: 105, 1973.

14 Labadie P. *Biogénèse et catabolisme des hormones médullosurrénaliennes (catécholamines)*; Path. Biol., 8: 1 235, 1960.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL V

HEMODINAMICA ÎN HIPERTENSIUNEA SECUNDARĂ *

Robert C. Tarazi

PLANUL EXPUNERII

A) Considerații fundamentale

1. Presiunea, fluxul și rezistența
2. Factorii care influențează presiunea de puls
3. Problema debitului cardiac crescut în hipertensiune
4. Hipertrofia vasculară și permanentizarea hipertensiunii
5. Volumul intravascular și reglarea presiunii arteriale

B) Hipertensiunile renale

1. Hipertensiunea renovasculară
2. Bolile renale parenchimatoase
   - *a) pielonefrita cronică neazotemică*
   - *b) glomerulonefrita acută*
   - *c) stadiul terminal al bolilor renale*

C) Aldosteronismul primar

D) Coarctația aortei

E) Feocromocitomul

Presiunea arterială este o variabilă hemodinamică ce reflectă interacțiunea a mai mulți factori; chiar și în acele situații în care hipertensiunea poate fi în relație cu o leziune evidentă, factorii implicați pot fi destul de complecși. Dereglarea unei funcții conduce la reajustarea celorlalte, astfel că, în final, se poate stabili un întreg sistem de relații noi. Ulterior poate fi foarte dificil de apreciat care a fost prima dereglare. Unele din aceste alterații secundare pot fi responsabile de ceea ce ar putea fi denumit ca hipertensiune post-cauzală (1), înțelegînd prin aceasta persistența hipertensiunii după ce a fost înlăturată cauza sa primară. Fenomenul poate fi demonstrat experimental în hipertensiunea produsă prin constricția arterei renale.

---

* Traducere: George Georgescu

Înlăturarea rinichiului ischemic va reduce presiunea arterială numai dacă este efectuată în cadrul unui anumit interval de timp după provocarea ischemiei ; dacă nefrectomia se face cu întîrziere, hipertensiunea nu va regresa. Există mulți factori care contribuie la explicarea acestui fenomen, unul din factori, care este legat direct de discuția noastră asupra caracteristicilor hemodinamice, este adaptarea structurală a pereților vasculari la hipertensiune (2).

Înainte de a discuta alterațiile hemodinamice întîlnite în tipuri specifice de hipertensiune secundară, poate fi utilă reamintirea unor concepte fundamentale.

A. CONSIDERAȚII FUNDAMENTALE

Presiunea arterială poate fi apreciată sub două aspecte : presiunea de perfuzie sau presiunea de puls asociată cu fiecare sistolă cardiacă. Presiunea de perfuzie este de obicei considerată ca media integrată a presiunilor arteriale variabile din cursul unui ciclu cardiac (fig. 1). Ea nu este egală cu media aritmetică a presiunii sistolice și diastolice, întrucît depinde în parte

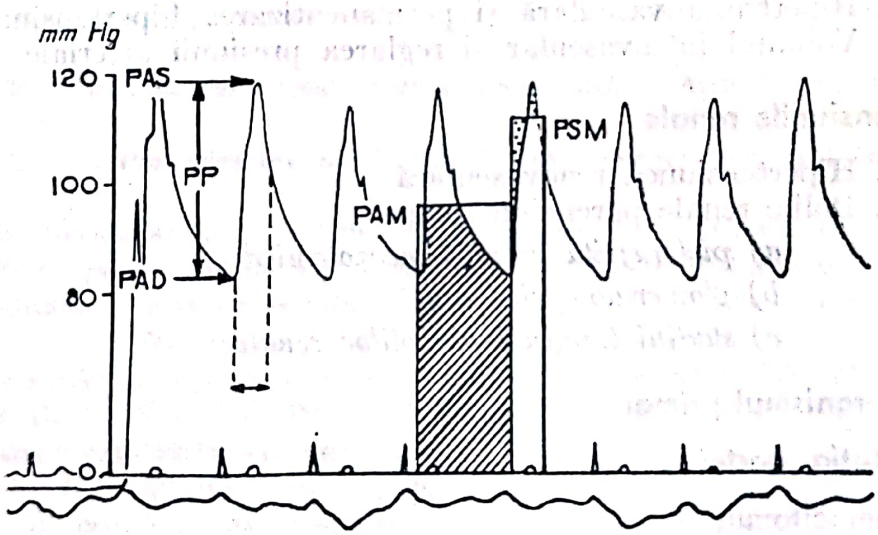


Fig. 1. **Linia definind presiunea arterială medie (PAM), este astfel trasată, încît aria adăugată este echivalentă cu aria sustrasă (ambele în alb) din întregul ciclu cardiac. Similar, presiunea sistolică medie poate fi estimată prin adunarea unei arii (punctată) echivalentă cu aceea sustrasă (punctată) din perioada de ejecție ventriculară (de la ascensiunea curbei pulsului la incizură). Reprodus după Tarazi R.C. și Gifford R.W Jr., din Sodeman's Pathologic Physiology 1974, cap. 7, pag. 184, cu permisiunea editurii W. B. Saunders Company.**

de frecvența cardiacă și de relativa durată a sistolei și diastolei. Poate fi cel mai corect măsurată prin înregistrarea presiunii intraarteriale cu ajutorul unui sistem amortizat electronic, dar o satisfăcătoare aproximație poate fi obținută clinic după cum urmează :

$$PAM = PAD + 1/3\ PP$$

în care PAM = presiunea arterială medie, PAD = presiunea arterială diastolică și PP = presiunea de puls.

1. Presiunea, fluxul și rezistența

Debitul curgerii oricărui fluid de-a lungul unui tub este legat de gradientul de presiune dintre capetele tubului și de rezistența pe care curgerea o întîlnește. Rezistența (R) nu poate fi măsurată direct și de aceea este calculată ca raportul dintre gradientul de presiune (ΔP) și debitul curgerii (F):

$$R = \Delta P/F.$$

Factorii care determină rezistența pot fi derivați din formula care guvernează curgerea laminară într-un vas cilindric (Poiseuille). În aceste condiții rezistența se calculează astfel:

$$R = \frac{vl}{r^4} k$$

în care r este raza, l lungimea tubului și k un factor constant ce rezultă din calcul.

În cadrul limitelor fiziologice obișnuite ale vîscozității sîngelui și presupunînd că un individ are o lungime vasculară constantă, variațiile rezistenței rezultă de obicei din modificările active, pasive sau structurale ale diametrului vascular. Întrucît în ecuație raza este ridicată la puterea a patra, debitul și presiunea pot fi considerabil afectate de modificări relativ mici ale diametrului vaselor.

Translarea acestor simboluri matematice în termeni clinici conduce la ecuația fundamentală care stabilește relația dintre presiunea arterială, debitul cardiac și „rezistența periferică totală" (*RPT*):

$$PAM = DC \times RPT$$

în care debitul cardiac (*DC*) este echivalent cu *F*, iar presiunea arterială medie este echivalentul *P*. Marea diferență dintre *PAM* și presiunea venoasă centrală, cît și relativ micile fluctuații ale celei din urmă, permit neglijarea presiunei venoase centrale în calculul *RPT*. Simplicitatea acestei formule nu trebuie să ademenească pe cineva la interpretări simpliste ale măsurătorilor fiziologice. În metodele utilizate există unele dificultăți inerente. În timp ce presiunea poate fi determinată cu ușurință prin măsurători frecvent repetate, determinarea debitului, cel puțin la om, este încă legată de tehnici invazive și de aceea nu poate fi efectuată decît la intervale largi de timp. Numai cu precauție se pot extrapola rezultatele unei măsurători efectuate în condiții speciale la situația generală prezentă în tot cursul zilei.

O altă dificultate își are originea în interpretarea modificărilor calculate ale *RPT*. Rezistența periferică totală este compusă din rezistențele vasculare ale întregii circulații sistemice. Rezistența la flux se supune la aceleași legi care guvernează legăturile în serie și în paralel ale rezistențelor electrice. Este deci limpede că o modificare a *RPT* nu indică în mod necesar

Scanned with OKEN Scanner

că în toate teritoriile vasculare au loc modificări similare din punct de vedere cantitativ și direcțional. Mai mult, este necesar a se evita interpretarea nejustificată a *RPT* ca index al vasoconstricției arteriolare periferice, întrucît această abordare simplistă omite să aprecieze rolul important deținut de șunturile arteriovenoase mari și mici, sfincterele precapilare, variațiile arteriale pasive, modificările vasculare structurale cît și de vasele colaterale în această direcție.

Cu toate restricțiile și bine cunoscutele limite ale aplicării ecuației lui Poisseuille la organismul intact, aceste calcule sînt foarte utile în aprecierea rolului relativ al debitului cardiac și rezistențelor în modificarea presiunii arteriale. Debitul cardiac este frecvent exprimat în relație cu suprafața corporală, ca index cardiac (L/min./m^2). Rezistența periferică totală poate fi calculată plecînd de la debitul cardiac, sau, preferabil de la indexul cardiac (3) și exprimată fie în unități arbitrare (*URP*), fie în unități fundamentale de forță (dyne.sec./cm^2). Pentru a obține cea de a doua exprimare, presiunea (mmHg) trebuie convertită în dyne/cm^2 (1 mmHg este echivalent cu 1,333 dyne/cm^2).

2. Factorii care determină presiunea de puls

Pe lîngă forțele care reglează nivelul mediu al presiunii arteriale, mai mulți factori reglează amplitudinea pulsațiilor de o parte și de alta a mediei. Aorta și ramurile sale principale înmagazinează în timpul ejecției sistolice un volum relativ mare de sînge; în timpul diastolei energia de presiune astfel stocată este treptat utilizată pentru a împinge sîngele înainte. Această „funcție de Windkessel" contribuie la transformarea unui debit intermitent într-unul mai continuu (Wiggers) (4). Factorii ce determină presiunea de puls vor fi așadar legați în principal de: 1) cantitatea de sînge ejectată la fiecare bătaie (debitul sistolic), 2) complianța aortei și a vaselor mari, și într-o măsură mai mică de 3) viteza de ejecție a sîngelui. Peretele aortic nu este un material perfect elastic; din cauza componenților săi vîscoși, cu cît sîngele este ejectat mai repede, cu atît creșterea presiunii pulsului este mai mare. Cauzele unui debit sistolic crescut sînt de obicei evidente (insuficiență aortică, bloc atrioventricular complet, variate stări cu debit cardiac crescut). În contrast, condițiile asociate cu o complianță aortică diminuată nu sînt întotdeauna evidente clinic, dar sînt suspectate pe baza hipertensiunii sistolice rezultante și a presiunii de puls crescute. Complianța scade lent pe măsură ce crește presiunea arterială sau prin stimulare simpatică; ea este accentuat redusă de împuținarea sau fragmentarea țesutului aortic elastic și muscular, care se produce prin îmbătrînire, sau prin afectare ateromatoasă extensivă.

Reducerea distensibilității aortice „per se" conduce la o ușoară scădere a presiunii diastolice și la o considerabilă creștere a presiunii sistolice (4). Așadar, existența unei hipertensiuni diastolice, chiar și coexistînd cu o presiune de puls mare, nu poate fi atribuită numai complianței aortice reduse. Totuși, presiunea de puls mare întîlnită la mulți hipertensivi reflectă probabil o scădere secundară a distensibilității acestui mare vas,

Scanned with OKEN Scanner

întrucît dacă distensibilitatea aortică este menținută constantă (în condiții experimentale), creșterea rezistenței periferice se asociază cu o diminuare a presiunii de puls.

3. Problema debitului cardiac crescut în hipertensiune

Studii mai vechi asupra hipertensiunii au arătat că debitul cardiac era normal la cei mai mulți dintre bolnavi în absența insuficienței cardiace; presiunea arterială crescută a fost prin urmare atribuită rezistențelor crescute. Totuși, date recente acumulate în laboratoarele din întreaga lume au evidențiat că unele tipuri de hipertensiune sînt asociate cu un debit cardiac crescut (5, 6) și din nou s-a ridicat problema dacă un debit crescut poate fi răspunzător de creșterea presiunii arteriale. Această chestiune, a importanței debitului cardiac crescut în hipertensiune, nu are un răspuns simplu. Trebuie luați în considerare numeroși factori: tipul de hipertensiune, răspunsul posibil la un debit mare și, în mod special, momentul din dezvoltarea bolii în care a fost efectuată observația. Discuția nu este de un interes exclusiv academic pentru că tentativele de terapie rațională pot fi determinate de caracteristicile diferitelor varietăți hemodinamice de hipertensiune arterială.

În studii acute răspunsul cardiac la modificările rezistenței periferice este o creștere a debitului atunci cînd rezistența scade și o scădere a debitului cardiac corespunzătoare creșterii rezistenței; astfel se atenuează efectele asupra presiunii arteriale. Invers, modificări primare ale debitului conduc la variații reciproce ale rezistenței periferice, care de asemenea tind să mențină presiunea constantă. Această ultimă relație este probabil mediată în primul rînd de către reflexele baroceptive. Modificări cronice ale fluxului sanghin nelegate de necesitățile locale ale țesuturilor vor determina însă tipuri diferite de reajustare pe termen lung. Guyton și colaboratorii (7, 8) au arătat că o creștere persistentă a debitului cardiac, produsă prin suprahidratare, duce la majorarea rezistențelor periferice pînă cînd debitul cardiac revine la normal. Capacitatea țesuturilor de a restaura un flux sanghin, experimental modificat, la normal este denumită „autoreglare". În aceste adaptări pot fi implicate multe mecanisme iar termenul are semnificații diferite pentru persoane diferite. El a fost aplicat fie la circulația privită ca întreg, fie limitat la reglarea locală a debitului sanghin de către concentrația metaboliților locali și răspunsul miogen al pereților vasculari supuși la întindere. Dezvoltarea vaselor colaterale a fost de asemenea privită ca un fenomen de autoreglare pe timp îndelungat. Termenul este utilizat aici într-un sens general nespecific, semnificînd o *creștere secundară a rezistenței la un debit în mod cronic crescut și invers*, oricare ar fi calea care mediază acest răspuns. Valoarea principală a ipotezei este aceea de concept de lucru care ar putea lega unele observații disparate ca: creșterea tardivă a rezistenței în hipertensiunea experimentală renovasculară (9, 10) sau reducerea tardivă a rezistențelor periferice consecutivă deprimării debitului cardiac prin propranolol (11).

Aceste relații complexe impun necesitatea unei clare definiri a momentului din evoluția procesului hipertensiv în care se efectuează studiile și

Scanned with OKEN Scanner

măsurătorile. În mod evident, caracterele hemodinamice asociate cu instalarea hipertensiunii sînt diferite de acelea din perioada de stare a hipertensiunii. Debitul cardiac poate crește datorită acțiunii a numeroși factori: retenția de lichide secundară unei nefropatii sau excesului de mineralocorticoizi, poate fi factorul inițiator în numeroase cazuri de hipertensiune secundară. În altele, venoconstricția și redistribuirea centrală a volumului sanghin (cf infra) joacă un rol important (12, 13). Contractilitatea cardiacă crescută pare în mod particular importantă în hipertensiunea de graniță, dar ea poate de asemenea participa la generarea perturbărilor hemodinamice din aldosteronismul primar sau hipertensiunea renovasculară (13). Debitul cardiac crescut poate fi hotărîtor în inițierea creșterii presiunii arteriale și dezvoltarea de rezistențe periferice crescute, dar rezistența periferică pare a fi un factor de mai mare importanță în permanentizarea hipertensiunii (fig. 2). Reducerea izolată a debitului cardiac nu scade de obicei presiunea arterială decît numai dacă survin și unele reajustări ale rezistenței periferice (11). În contrast, reducerea rezistenței periferice este principalul factor asociat cu ameliorarea hipertensiunii după corecția chirurgicală a stenozei de arteră renală (14) sau nefrectomia pentru o boală a parenchimului renal (15).

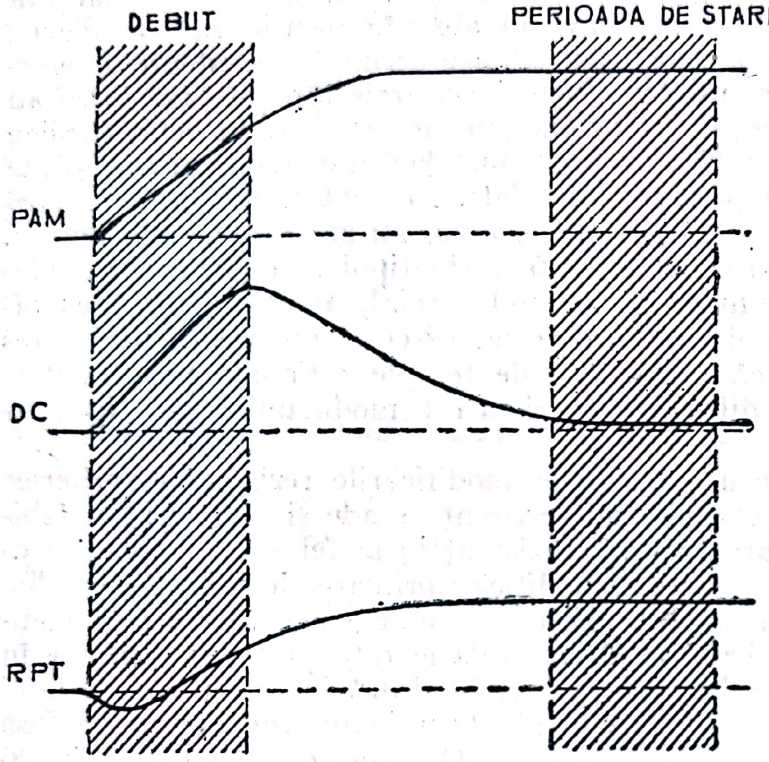


Fig. 2. Factorii hemodinamici în hipertensiune. Diagrama ilustrează relațiile variabile dintre debitul cardiac și rezistența periferică în cursul evoluției unor tipuri de hipertensiune experimentală. Reprodus după Tarazi R.C. și Gifford R. W. Jr., din Sodeman's Pathologic Physiology, 1974 cap. 7, pag. 184, cu permisiunea editurii W. B. Saunders Company.

4. Factorii vasculari

Unul din factorii ce contribuie la perpetuarea hipertensiunii, indiferent de cauza acesteia, este adaptarea structurală a pereților vasculari (2). Folkow a arătat că pentru o anumită scurtare a elementelor contractile, rezistența la curgere va crește mai mult atunci cînd raportul perete/lumen este crescut decît atunci cînd acest raport este scăzut. Acest fenomen este cu deosebire valabil atunci cînd contracția vasculară este realizată de păturile

musculare de la exteriorul vasului, așa cum se întîmplă în cazul efectelor neurogene. Prin urmare un perete îngroșat sau hipertrofiat amplifică reducerea luminală produsă de stimuli chiar și normali, fapt constatat atît în modele experimentale la animale cît și la vasele sanghine umane (16). Conway (17) a arătat că subiecții cu hipertensiune renală prezintă semne de rezistență crescută la flux chiar și în condiții de vasodilatație maximală, astfel încît este probabil inevitabilă concluzia că modificările structurale adaptative ale pereților vasculari contribuie la perpetuarea hipertensiunilor secundare. Problema principală este dacă alterațiile morfologice de acest tip au o instalare sau o regresiune lentă sau rapidă. Aceasta prezintă importanță teoretică în studierea evoluției hipertensiunii, dar ar putea fi de o uriașă importanță practică în determinarea răspunsului presiunii arteriale la corecția chirurgicală a tipurilor secundare de boală.

5. Volumul intravascular și presiunea arterială

Segmentul arterial are o distensibilitate limitată și se menține la o presiune ridicată și un volum scăzut; se crede că el conține aproximativ 20% din volumul sanghin total. Deși patul capilar are o lungime considerabilă, nu conține decît 5% din volumul sanghin total. Presiunea capilară este determinată de echilibrul dintre constricția arteriolelor precapilare și cea a venulelor postcapilare. Versantul venos al circulației este un compartiment de joasă presiune, cu o mare distensibilitate și conține aproximativ 75% din volumul intravascular.

Ambele compartimente, arterial și venos, sînt important afectate de influxurile vasomotoare simpatice dar, ceea ce este caracteristic, aceste efecte sînt diferite. În sectorul arterial influențele nervoase alterează în mică măsură capacitatea și volumul, dar modificări mici ale acestui segment afectează în mod direct presiunea arterială. În contrast, activitatea vasomotorie simpatică joacă un rol important în determinarea capacității venoase, dar contribuția segmentului venos la rezistența periferică totală este de mică importanță. Mai important este efectul influențelor simpatice asupra întoarcerii venoase; creșterea tonusului venos va favoriza redistribuția centrală a volumului sanghin și va crește debitul cardiac. În acest sens, și în interiorul unor limite, distribuția volumului intravascular poate fi mai importantă decît mărimea sa; astfel este posibilă pe de o parte existența unui volum sanghin mare, cu acumulare venoasă, cu presiune venoasă centrală joasă și cu debit cardiac scăzut, sau, pe de altă parte, un volum sanghin diminuat, o capacitate venoasă scăzută, o disproporționat de mare creștere a volumului sanghin central și un debit cardiac normal sau ușor crescut (1,18).

Potențialul de adaptabilitate vasculară este de așa natură, încît modificările volumului sanghin nu se reflectă în variații importante ale presiunii arteriale decît dacă modificările sînt acute sau excesive (hemoragie). Condițiile caracterizate prin hipervolemie (policitemia vera) nu sînt în mod necesar asociate cu hipertensiune (19).

Această eficacitate a adaptării implică ideea că tulburări importante de reglare pot duce la modificări modeste ale relației presiune/volum. Pe de altă

Scanned with OKEN Scanner

parte, presiunea arterială devine destul de sensibilă la variaţii ale volumului sanghin dacă acestea interferă cu reflexe neurale (20). O pierdere mică de sînge, care în mod normal ar fi bine tolerată, poate duce la o profundă hipotensiune la un pacient tratat cu agenţi blocanţi neurali. Invers, retenţia de lichid şi expansiunea volumului plasmatic pot anula un răspuns iniţial bun la agenţi hipotensivi ca blocantele ganglionare, guanetidina, rezerpina şi drogurile similare. Hipertensiunea netratată prezintă variate tulburări ale volumului plasmatic (21). Asocierea cantitativă a volumului intravascular cu presiune arterială, activitatea reninei plasmatice, rezistenţele periferice şi indicii unei activităţi neurogene sugerează că volumul ce destinde sistemul vascular are o considerabilă semnificaţie fiziologică în hipertensiune (18, 22, 23).

B. HIPERTENSIUNEA RENALĂ

Toate hipertensiunile asociate cu boli renale au fost denumite „renale"; această grupare sub un termen anatomic, „renale", nu ţine cont de diversitatea mecanismelor presoare care pot fi asociate cu variatele forme de nefropatii. Mecanismele presoare includ printre altele: sistemul presor renal, răspunsul alterat la supraîncărcarea cu lichide, modificări în bilanţul sodiului, hiperfuncţia sau sensibilitatea crescută a activităţii simpatice. Creşterea precoce a presiunii ce urmează după constricţia unei artere renale, fără nefrectomie controlaterală, poate să nu se datoreze acelorași combinaţii de factori ca şi hipertensiunea consecutivă supraîncărcării cu lichid la un pacient nefrectomizat. Într-adevăr, unul din cele mai importante rezultate ale studiilor recente a fost diferenţierea stărilor hipertensive din bolile renale în două tipuri, unul legat — cel puţin la început — de activarea unor mecanisme presorii, şi celălalt, de reducerea parenchimului renal şi, posibil, a efectului antipresor. Primul tip este exemplificat de către stenoza arterei renale, iar cel de al doilea de starea anefrică. Într-o formă schematică ce are numeroase excepţii, primul tip este caracterizat la om prin creşterea activităţii reninei plasmatice (îndeosebi în hipertensiunea recentă), volum plasmatic scăzut şi indicii de activitate neurogenică crescută. Al doilea tip este marcat de o corelaţie pozitivă între volumul sanghin şi presiunea arterială, şi o foarte scăzută sau absentă renină circulantă; activitatea neurogenică fluctuează invers cu gradul volemiei (1,24) sau este redusă printr-o neuropatie autonomă. Pacienţii cu boli renale parenchimatoase prezintă amestecuri variabile ale acestor tipuri cu predominarea fie a elementului „renal", fie a elementului „renopriv" în raport cu tipul şi stadiul de evoluţie a leziunilor.

Există dovezi categorice că modificările hemodinamice nu sînt identice în toate tipurile de hipertensiune renală (6, 15, 25). De aceea caracterele hemodinamice ale acestor afecţiuni vor fi descrise separat, accentuîndu-se mai mult asupra datelor întîlnite la om decît asupra acelora obţinute în modele experimentale.

Scanned with OKEN Scanner

1. Afecțiunile arterelor renale

De la clasica experință a lui Goldblat la cîine s-au făcut numeroase achiziții cu privire la acest tip de hipertensiune. De o esențială importanță pentru evaluarea corectă a studiilor experimentale este înțelegerea măsurii în care rezultă diferențe în raport cu tehnicile utilizate, momentul în care se efectuează observația și speciile de animale utilizate. În particular prezența sau absența rinichiului contralateral poate influența în mod accentuat gradul de retenție a fluidelor și de activare a sistemului presor renal (26). La multe animale importanța hipertensiunii ce urmează după constricția arterei depinde de gradul constricției; o constricție mai accentuată poate conduce la un tip rapid, malign, de hipertensiune.

La om, deși adeseori hipertensiunea însoțește boala arterială renală, instalarea sa nu este inevitabilă. Există pacienți normotensivi cu stenoze deloc diferite față de alții ce au o presiune arterială ridicată (27). Nu există încă studii sistematice ale acestor pacienți normotensivi, încît nu se cunoaște prin ce diferă ei de hipertensivi, exceptînd bineînțeles faptul că au o presiune arterială normală.

Un aspect nerezolvat al hipertensiunii ce însoțește o afecțiune arterială renală este variabilitatea presiunii arteriale. În cadrul tuturor grupurilor mai mari de pacienți, se întîlnesc variații de la creșteri ocazionale ale presiunii diastolice la hipertensiune diastolică permanentă severă asociată cu retinopatie hipertensivă malignă. Nu există o explicație reală pentru această variabilitate. Ea ar putea fi condiționată de gradul de activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (28).

Rezultatele unor studii repetate la om au arătat că hipertensivii cu boală arterială renală *au un debit cardiac mai mare* decît pacienții cu hipertensiune esențială (29). Totuși există o largă dispersie a valorilor individuale (fig. 3); corelația între debitul cardiac și nivelul presiunii arteriale, deși semnificativă, este slabă (3). Rezistența periferică totală este semnificativ crescută chiar și la pacienții cu debit cardiac mare. La pacienții reexaminați după corectarea cu succes a leziunii arteriale sau nefrectomie, scăderea presiunii arte-

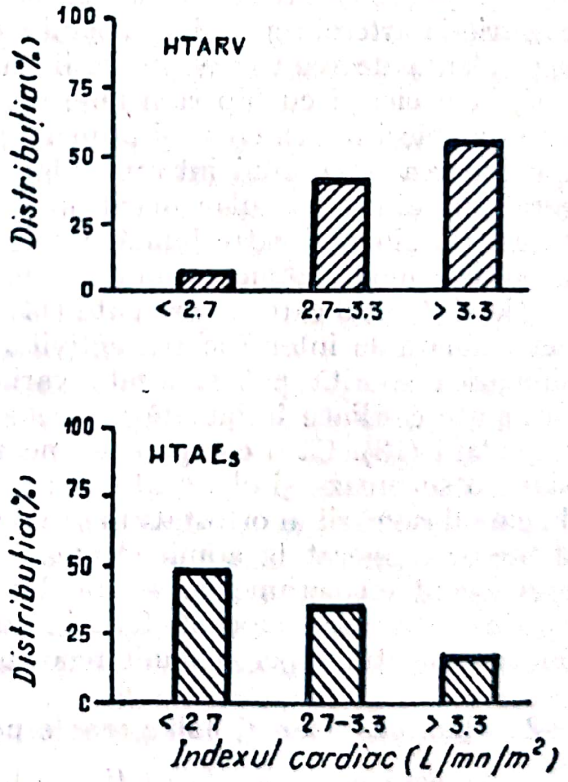


Fig. 3. Distribuția valorilor indexului cardiac în 45 cazuri de hipertensiune renovasculară (HTARV) și 97 cazuri de hipertensiune esențială (HTAEs). Există variații mari ale debitului cardiac în ambele grupe de bolnavi. Diferența principală constă în aceea că în HTARV debitul cardiac crescut este mult mai des întîlnit. Tarazi R.C. și col., Amer. J. of Cardiol. 1978, vol. 81, pag. 603 (Reprodus cu permisiunea editorului).

riale a fost de obicei generată de reducerea rezistenței periferice; modificările debitului cardiac nu au fost consistente. Astfel, debitul cardiac crescut, adeseori întîlnit în hipertensiunea renovasculară, nu pare a fi factorul major responsabil de întreținerea acestei hipertensiuni.

Studiile experimentale pe șobolani și cîini au demonstrat că relativa participare a debitului și rezistenței în constituirea hipertensiunii renovasculare variază cu timpul (5, 9, 14). Creșterea inițială a presiunii arteriale după clamparea arterei renale sau învelirea în celofan a rinichiului este primar datorită măririi debitului cardiac, dar stadiile ulterioare sînt caracterizate de o creștere tardivă a rezistenței periferice cu revenirea debitului către normal. Variația în timp a aspectului hemodinamic a fost legată de mecanismele de autoreglare (vezi mai sus). Este important de subliniat că această secvență a evenimentelor hemodinamice nu se întîlnește în formele maligne de hipertensiune produse prin constricția severă a arterei renale. În aceste condiții modificările circulatorii sînt un debit cardiac scăzut și o accentuată creștere a rezistenței periferice (14). Aceste modificări sînt de asemenea prezente și în hipertensiunea malignă la om (15).

Creșterea debitului cardiac și mărirea inițială a presiunii arteriale după constricția arterei renale la șobolani au fost puse pe seama retenției de lichid, dependentă de reducerea presiunii cu care este perfuzat rinichiul (29). Totuși, la pacienții cu hipertensiune renovasculară cronică, volumul plasmatic este de obicei redus, chiar și atunci cînd debitul cardiac este crescut (12, 21). Combinarea volumului intravascular scăzut cu debitul cardiac crescut a sugerat un tonus vascular mărit în sectorul de capacitanță, avînd ca efect transferul sîngelui către inimă. Studii ulterioare la cîini au fost interpretate în același mod, întrucît volumul sanghin era scăzut iar presiunea arterială medie și debitul cardiac crescute (14). Această venoconstricție este probabil determinată de intensificarea activității simpatice; tot de această activitate simpatică sporită pot fi legate variatele indicații ale existenței unei performanțe cardiace îmbunătățite ce au fost descrise în hipertensiunea renovasculară (13). Că o componentă neurală participă la acest tip de hipertensiune o sugerează și observații ca: o mai mare creștere a presiunii arteriale în cursul ridicării în ortostatism sau după manevra Valsalva (6) și răspunsul depresor exagerat la administrarea intravenoasă de trimethaphan (un ganglioblocant cu acțiune de scurtă durată) (23). Astfel s-ar putea explica de ce drogurile care suprimă funcția adrenergică sînt deseori foarte eficiente în tratamentul hipertensiunii renovasculare.

2. Hipertensiunea și bolile renale parenchimatoase

Aspecte generale. Acest tip de hipertensiune este cel mai adesea complicat cu modificări depinzînd de reducerea funcției renale, încît studii acceptabile asupra mecanismelor sale la om nu s-au putut efectua decît cu foarte mare dificultate. Mai mult, evoluția decompensării renale poate fi de durate variind între cîteva zile și cîțiva ani, încît mecanismele hipertensive vor fi destul de diferite de la un caz la altul. Faptul că rinichii bolnavi sînt încă prezenți sau au fost extirpați este un alt factor important; în unele împrejurări caracteristicele hipertensiunii sînt radical alterate de către nefrectomia bilaterală, chiar dacă organele extirpate nu au, practic,

Scanned with OKEN Scanner

activitate excretorie. Cu toate dificultăţile menţionate, în ultimul timp s-au delimitat unele trăsături ale acestei hipertensiuni, cea mai importantă fiind probabil dependenţa nivelului presiunii arteriale faţă de expansiunea volemică care caracterizează cele mai multe din hipertensiunile asociate cu reducerea ţesutului renal.

Relaţia între volumele sanghin şi extracelular şi presiunea arterială a fost la început sugerată de experimente pe cîini (30) şi şobolani (31) nefrectomizaţi. Ea a fost ulterior fundamentată de studii clinice efectuate la pacienţi uremici, înainte şi după nefrectomie bilaterală (32, 33). Faptul că această relaţie pozitivă volum-presiune reflectă o anomalie fiziologică este sugerat în primul rînd de aceea că hipervolemia importată „per se", ca de exemplu în policitemia vera, nu este în mod necesar asociată cu hipertensiune (19). De fapt, între volumul plasmatic şi presiunea arterială a persoanelor cu hipertensiune esenţială şi renovasculară există o relaţie inversă (21). Această corelaţie devine pozitivă dacă se interferează reflexele neurogene cu blocanţi simpatici sau ganglionari (34), după care presiunea arterială devine destul de sensibilă la variaţii ale volemiei (20). S-ar părea deci că ajustarea hemodinamicei la variaţiile volumului intravascular este perturbată în bolile renale parenchimatoase. Această concluzie este susţinută şi de dispariţia relaţiei pozitive volum-presiune după succesul transplantării renale (33).

Anomalia, rezultînd din nefrectomia bilaterală, a fost denumită renoprivă şi întrucît studii clinice ulterioare (32, 33) au evidenţiat existenţa unei sensibilităţi anormale a pacienţilor cu uremie cronică la variaţiile volumului sanghin, această perturbare a fost atribuită „componentei renoprive" a hipertensiunii. Mai tîrziu o corelaţie directă similară între volum şi presiune a fost notată de asemenea şi la pacienţi cu pielonefrită cronică, avînd funcţii excretorii încă aproape normale (21).

Important este faptul că perturbarea echilibrului hidric nu reprezintă singura cale prin care leziunile parenchimatoase difuze ale rinichiului pot conduce la hipertensiune. În unele cazuri poate surveni şi activarea mecanismelor presoare renale. Aceasta este o eventualitate rară la pacienţii cu pielonefrită cronică, la care de obicei se întîlneşte o hipertensiune dependentă de volum şi nu s-a găsit nici o relaţie între nivelul presiunii arteriale şi activitatea reninei în sîngele periferic (23). Totuşi s-au descris diferenţe semnificative în activitatea reninei din sîngele venelor renale la unii pacienţi cu leziuni parenchimatoase unilaterale (35). Activarea sistemului presor renal nu este rară în stadiul terminal al bolilor renale; ea poate fi mecanismul predominant în aşa-numitele tipuri „renin-dependente" de hipertensiune descrise mai jos (36).

Aspectele hemodinamice în hipertensiunea nefropatiilor parenchimatoase sînt destul de variabile datorită interferenţei unui număr de factori ce pot fi prezenţi: gradul anemiei, echilibrul hidric, starea miocardului etc.

a) Pacienţii cu *pielonefrită cronică neazotemică* şi hipertensiune au un debit cardiac normal şi o rezistenţă periferică crescută dacă nu sînt anemici (25). În contrast cu hipertensiunea esenţială, nu există o redistribuţie preferenţială a sîngelui către muşchi. Brod şi col. (37), care au comunicat aceste date, le-au considerat ca o caracteristică calitativă definită.

b) Hipertensiunea din *glomerulonefrita acută* a fost legată de hipervolemie și congestia circulatorie consecutivă, cu presiuni de umplere ventriculară ridicate și debit cardiac crescut; rezistența periferică totală rămîne inapropriat normală în fața debitului sanghin crescut (38). Raționea „lipsei unei vasodilatații compensatoare" nu este clară.

c) *Hemodinamica în stadiile ierminale ale bolilor renale.* La pacienții aflați în stadiul final al unei boli renale s-au descris două tipuri de hipertensiune. Primul și cel mai comun tip este acela de hipertensiune volum-dependentă; nivelul presiunii arteriale este legat de mărimea volemiei și poate fi controlat prin diuretice (dacă acestea mai sînt încă eficiente) sau prin dializă; activitatea reninei plasmatice nu este crescută. Cel mai adesea studiile hemodinamice indică nivele ridicate ale debitului cardiac; rezistențele periferice calculate nu diferă de valorile găsite la subiecți normali. Totuși, comparați cu pacienții uremici nehipertensivi, hipertensivii cu uremie au o rezistență periferică semnificativ mai mare (15). Aceiași autori (39) au arătat că debitul cardiac mare nu este o caracteristică a hipertensiunii din insuficiența renală, ci mai curînd rezultatul asocierii uremiei cu hiperhidratarea. Cînd acești doi factori sînt corectați, debitul cardiac revine la normal, dar hipertensiunea persistă datorită rezistenței periferice crescute. Astfel, presiunea arterială ridicată din stadiul terminal al nefropatiilor este rezultatul creșterii rezistenței periferice.

Creșterea rezistenței periferice poate fi pusă în legătură cu diferite mecanisme. Ea poate fi datorată unor procese de autoreglare, așa cum s-a demonstrat prin interesanta urmărire a modificărilor hemodinamice la pacienții cu nefrectomie bilaterală. Studiile minuțioase ale lui Coleman și col. (40) au arătat că în această situație o încărcare volemică este asociată cu un debit cardiac inițial crescut și o creștere a presiunii arteriale, dar după cîtva timp se produce o creștere progresivă a rezistenței vasculare, care majorează suplimentar presiunea arterială și tinde să readucă debitul cardiac la normal. Este logic să se presupună că în hipertensiunea volum-dependentă din stadiile finale ale bolilor renale survin modificări similare. În funcție de etapa în care se fac determinările se obțin valori diferite ale debitului cardiac și rezistenței periferice. Totuși, la nivele echivalente ale volumului sanghin și sodiului schimbabil, presiunea arterială este întotdeauna mai coborîtă după, decît înaintea nefrectomiei bilaterale (34). Același lucru este adevărat și pentru rezistențele periferice totale la uremicii hipertensivi, indiferent de faptul că aceștia se află sau nu într-un stadiu malign al hipertensiunii. De aceea se poate concepe că sistemul presor renal poate deține un rol chiar și în tipul volum-dependent de hipertensiune; de asemenea, există o oarecare relație între presiunea arterială și nivelul reninei plasmatice la pacienții aflați în hemodializă (41). Deci, un mecanism vasopresor renal nu poate fi cu totul neglijat atîta timp cît rinichii sînt prezenți. Desigur acest mecanism este în mod particular proeminent iar rezistența periferică este în special crescută în tipurile „renin-dependente". După cum s-a menționat anterior, debitul cardiac este mult redus în hipertensiunea renală malignă.

Scanned with OKEN Scanner

C. ALDOSTERONISMUL PRIMAR

Hipertensiunea aldosteronismului primar este răspunsul cardiovascular sistemic la excesul de sare și apă; aldosteronul sporește reabsorbția tubulară distală a sodiului, ceea ce determină o stocare crescută de sare și apă. Administrarea zilnică a unor doze mari de aldosteron la om sau cîine conduce în cîteva zile la o retenție de sodiu și apoi la un „escape" efect în ceea ce privește reținerea sodiului dar nu și în eliminarea potasiului; depozitele de sodiu din corp rămîn totuși crescute (43). S-a așteptat ca această retenție de lichid să crească volumul intravascular și, consecutiv debitul cardiac. Pînă recent însă, în contrast cu numeroasele studii privind aspectele metabolice ale hormonului, au apărut puține studii cu privire la caracteristicile hemodinamice ale aldosteronismului primar. Datele acumulate actualmente relevă că această formă de hipertensiune poate fi asociată cu un spectru destul de larg de alterații hemodinamice (44).

După experiența noastră, debitul cardiac se poate situa între valori de la normale la net crescute, dar rezistențele periferice sînt crescute la cei mai mulți pacienți. În contrast cu alte forme de hipertensiune, în aldosteronismul primar debitul cardiac este semnificativ corelat cu mărimea volemiei. În mod surprinzător însă, creșterea debitului nu este corelată cu mărirea presiunii arteriale; la pacienții studiați de noi a existat o corelație inversă între acești doi parametri. Rezultă astfel că în întreținerea hipertensiunii, rezistența periferică este probabil mai importantă decît creșterea debitului cardiac în această afecțiune. Această concluzie este similară cu acelea stabilite pentru alte tipuri de hipertensiuni „cu debit crescut" discutate anterior.

Indiferent de importanța creșterii debitului cardiac ca factor patogenic al hipertensiunii din aldosteronismul primar, este important faptul clinic că semnele de debit cardiac crescut nu sînt rare în această boală. Comparați cu un grup strict selecționat de bolnavi cu hipertensiune esențială, pacienții noștri cu aldosteronism primar au avut în medie o frecvență cardiacă mai ridicată și o rată medie a ejecției ventriculare stîngi* mai mare (fig. 4) și

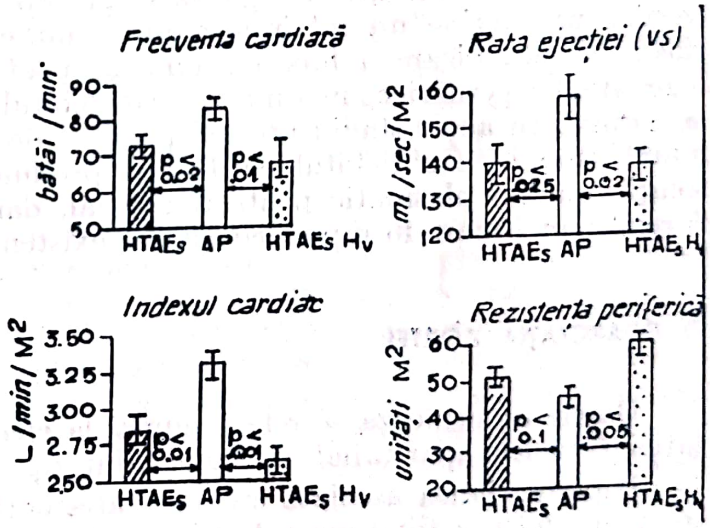


Fig. 4. Comparare a parametrilor hemodinamici din aldosteronismul primar (AP), cu două grupuri de pacienți avînd hipertensiune esențială — un grup cu volum plasmatic scăzut (HTAEs) și altul cu volum plasmatic crescut (HTAEs Hv). Presiunea arterială medie nu diferă semnificativ (valori respective de 145, 143 și 152 mmHg). În aldosteronismul primar tahicardia, creșterea debitului cardiac și a ratei de ejecție pot fi asociate cu simptome de circulație hiperkinetică. Tarazi R.C. și col., New Eng. J. Med., 1978, vol. 289, pag. 1330 (Reprodus cu permisiunea editorului).

* Cantitatea de sînge expulzată în cursul unei ejecții ipotetice de o secundă.

mulţi dintre ei au prezentat o performanţă cardiacă crescută. Este posibil ca debitul crescut să fie legat numai de relativa mărire a volumului sanghin, dar s-a sugerat de asemenea că performanţa cardiacă poate fi sporită de către un efect tonicardiac „digitalis-like" al aldosteronului (45). Indiferent de motivul real pentru care există tahicardie, debitul cardiac crescut şi viteza de ejecţie mărită în aldosteronismul primar, apariţia lor sugerează că la mulţi pacienţi această boală ar trebui considerată în cadrul diagnosticului diferenţial al stărilor circulatorii hiperkinetice.

Caracteristic pentru aldosteronismul primar este volumul sanghin normal sau uşor crescut în contrast cu hipertensiunea diastolică şi rezistenţa periferică totală mare. Dimpotrivă, la pacienţii cu hipertensiune esenţială, volumul plasmatic este întrucîtva redus (21). După cum s-a arătat anterior, în aldosteronismul primar cu cît volumul sanghin este mai mare, cu atît mai crescut este debitul cardiac, dar nici debitul cardiac, nici volumul intravascular nu se corelează cu nivelul presiunii arteriale la pacienţii netrataţi. Aceasta nu înseamnă că factorul volum este lipsit de importanţă în afecţiunea discutată, căci orice măsură terapeutică care reuşeşte să reducă volumul plasmatic va scădea de asemenea presiunea arterială (46).

O dată în plus devine evident faptul că rolul deţinut de diverşi factori hemodinamici în controlul presiunii arteriale poate fi variabil de la un moment la altul. Datorită puternicului efect de retenţie a apei şi sării pe care îl posedă aldosteronul, este logic să se presupună că hipervolemia şi debitul cardiac pot deţine un rol important în iniţierea creşterii presiunii. În perioada de stabilizare a hipertensiunii se poate asocia o creştere secundară a rezistenţei periferice, în timp ce atît debitul cît şi volumul sanghin revin la normal. În acest stadiu nu mai poate fi de aşteptat o corelaţie între volumul sanghin sau debitul cardiac şi presiunea arterială ; în termeni absoluţi volumul plasmatic poate fi normal, dar, în mod caracteristic, el va fi relativ mai mare în raport cu nivelul existent al rezistenţei periferice (44).

D. COARCTAŢIA AORTEI

Datele ce urmează se referă numai la efectele hemodinamice ale coarctaţiei toracice aparţinînd aşa-numitului tip „adult" sau post ductal.

Hipertensiunea asociată cu coarctaţia aortei are cîteva trăsături unice, cea mai evidentă fiind marcata diferenţă între presiunea arterială de la extremităţile superioară şi inferioară ale corpului. În pofida acestei diferenţe, numeroşi investigatori au găsit nivele normale ale debitului sanghin atît în extremităţile superioare cît şi în cele inferioare (47). Aceasta demonstrează că organismul este capabil să ajusteze în mod diferit rezistenţele în organe deasupra şi dedesubtul coarctaţiei, astfel ca să le asigure tuturor un debit normal. Din păcate mecanismul acestei precise ajustări nu a fost încă descoperit, deşi el oferă cel mai bun exemplu posibil de autoreglare a circulaţiei. Dezvoltarea unor canale colaterale mari, care transportă sîngele dintr-o parte în cealaltă a stenozei, poate fi considerată ca o parte a procesului de autoreglare care ajută la asigurarea unui debit adecvat (8).

Scanned with OKEN Scanner

Caracterele presiunii arteriale din coarctație sînt distincte. Deasupra stenozei trăsătura predominantă este creșterea presiunii de puls, proporțional fiind mai mare presiunea sistolică decît cea diastolică. Aceasta din urmă poate fi normală, dar este adeseori moderat crescută. Date cumulative de la mai mulți autori indică un nivel diastolic mediu în artera brahială de 90—100 mmHg, dar ocazional și nivele de 110—130 mmHg (47). Presiunea sistolică dedesubtul coarctației este mult redusă; presiunea diastolică este adesea asemănătoare cu cea de la extremitățile superioare (fig. 5).

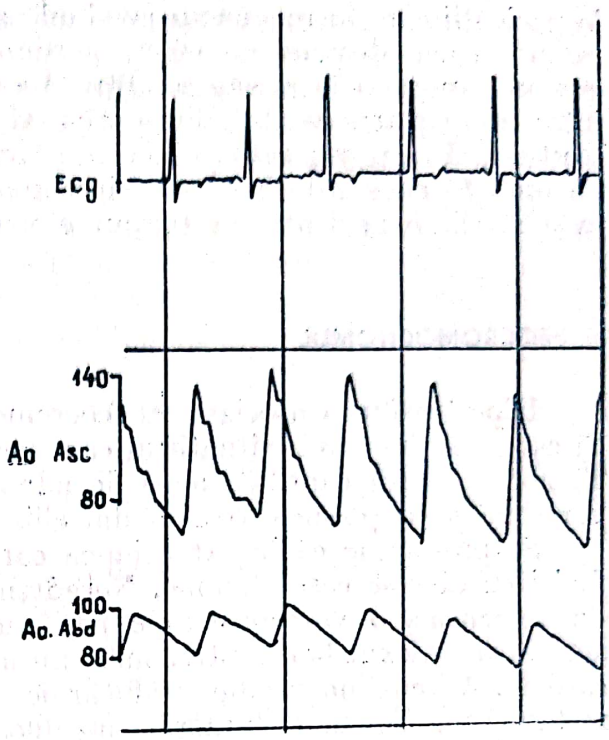


Fig. 5. Înregistrare simultană a presiunilor din aorta ascendentă și aorta abdominală la un tînăr cu coarctație toracică severă; există diferențe importante în ceea ce privește presiunea sistolică, presiunea de puls și viteza de ascensiune a pulsului. Se remarcă faptul că presiunea diastolică sub coarctație nu este mai joasă ca deasupra coarctației.

Prezența unei hipertensiuni diastolice ușoare sau moderate la numeroși pacienți, a ridicat problema unor posibile baze umorale ale hipertensiunii din coarctație. Deși de obicei arterele renale sînt situate sub coarctație nu există dovezi ferme ale activării mecanismului presor renal. La om, numeroși cercetători au evidențiat o activitate normală a reninei plasmatice în acest tip de hipertensiune (48). Creșterea presiunii arteriale este probabil legată de obstrucția mecanică (4, 47, 49, 50). Gupta și Wiggers (50) au arătat că tot atît de importantă ca rezistența crescută prin constricție, este capacitatea și distensibilitatea redusă a camerei de compresie aortice. Această funcție de „Windkessel" diminuată poate explica creșterea presiunilor sistolică și diferențială, atît de caracteristice pentru coarctație.

Debitul cardiac poate fi normal, dar este de obicei crescut în absența insuficienței cardiace (49). Valorile comunicate pentru rezistența periferică totală sînt discutabile, din cauza imposibilității de a se măsura debitul deasupra și dedesubtul coarctației. De o semnificație deosebită este însă demonstrarea de către Kirkendall și col. (51), a unui flux sanghin efectiv normal (în absența insuficienței cardiace congestive) la pacienții cu coarctație; de fapt tabloul hemodinamic renal în coarctație este mai apropiat de normal decît de hipertensiunea esențială.

Din cauza capacității scăzute a aortei de a găzdui un debit sistolic mare, orice creștere a debitului cardiac poate conduce la o accentuată mărire a presiunii sistolice. Taylor și Donald (49) au găsit presiuni sistolice depășind 300 mmHg în timpul unor eforturi moderate la șase din 20 pacienți cu coarctație. Creșteri impresionante ale presiunii arteriale sistolice pot apărea și

la pacienţii care în repaus au presiuni aproape normale. Deşi pacienţii tineri rareori acuză dispnee de efort, presiunea în capilarul pulmonar poate fi crescută anormal în aceste condiţii. Aceiaşi autori au notat o corelaţie netă între comportarea ventriculului stîng şi presiunea brahială medie în timpul efortului. Ei au sugerat că clinicienii care se întreabă dacă este înţelept să fie operaţi pacienţii tineri cu hipertensiune modestă în repaus, ar trebui să-şi studieze pacienţii în timpul efortului.

E. FEOCROMOCITOMUL

Hipertensiunea asociată cu feocromocitomul este particulară prin aceea că este una din rarele situaţii în care mecanismul presor real este cunoscut. Tumorile conţin cantităţi mari de adrenalină şi noradrenalină în proporţii variabile şi simptomele rezultă din eliberarea acestor hormoni în circulaţie.

Se presupune că hipertensiunea care rezultă nu diferă de efectele perfuziei cu diverse catecolamine. Noradrenalina stimulează inima dar produce de asemenea şi o vasoconstricţie periferică, iar creşterea presiunii arteriale activează reflexul baroceptiv, încît nu apar tahicardie şi creşterea debitului cardiac. Adrenalina produce tahicardie, creşterea debitului cardiac şi hipermetabolism. Întrucît tumorile medulosuprarenalei rareori secretă numai unul dintre aceşti hormoni, variaţiile tabloului clinic şi ale modificărilor hemodinamice vor depinde de echilibrul între hormoni realizat de fiecare caz. Experienţa noastră limitată la opt pacienţi a arătat de obicei o frecvenţă cardiacă crescută, o mărire a debitului cardiac şi a ratei medii de ejecţie ventriculară stîngă, asociate cu o creştere moderată a rezistenţei periferice totale (18). Totuşi, valoarea practică a acestor constatări este diminuată de larga dispersie a valorilor individuale (tabelul 1).

Tabel 1

Date hemodinamice la 8 pacienţi cu feocromocitom

	Medie	Dispersie	Normal
Frecvenţa cardiacă	81	72—112	68±2
Presiunea arterială (mm. Hg)	167/98	133/83—190/132	
Indexul cardiac (L/min/m^2)	3,36	2,7—4,6	3,05±0,9
RPT (unităţi./m^2)	37,6	26—51	30±0,83
Rata medie de ejecţie a ventriculului stîng (ml/sec./m^2)	174	119—242	151±4,2

după Dustan şi col. (18)

Brunjes şi col. (52) au descris iniţial hipovolemia la pacienţii cu feocromocitom, dar alţi autori nu au putut confirma aceasta. Noi (21) am găsit un larg spectru de valori ale volumului plasmatic la pacienţii noştri, cu o corelaţie inversă semnificativă între volum şi presiunea diastolică medie, ceea ce ar putea în parte explica discrepanţele din lucrările anterioare. Variaţiile volumului plasmatic de la un pacient la altul pot fi de asemenea puse

în legătură cu raportul dintre adrenalina și noradrenalina secretată de către tumoră în fiecare caz în parte. S-a arătat că perfuziile cu noradrenalină reduc volumul plasmatic, în timp ce perfuziile cu adrenalină nu (53). Aceste considerații nu trebuie să minimalizeze importanța creșterii preoperatorii a volumului plasmatic, cu scopul de a preveni hipotensiunea bruscă și prelungită ce urmează extirpării feocromocitomului. Reducerea subită a catecolaminelor circulante în acel moment duce probabil la o vasodilatație marcată și la alterarea relațiilor între volum și presiune.

BIBLIOGRAFIE

1 Tarazi R. C., Gifford R. W. Jr.: *Systemic Arterial Pressure*; în Sodeman's Pathologic Physiology, cap. 7, Edit. W. B. Saunders Co., Philadelphia—Londra—Toronto, 1974, p. 177.

2 Folkow B.: *Haemodynamic consequences of adaptive structural changes of the resistance vessels in hypertension*; Clin. Sci., 41: 1, 1971.

3 Tarazi R. C., Frohlich E. D., Dustan H. P.: *Contribution of cardiac output to renovascular hypertension in man. Relation to surgical treatment*; Amer. J. Cardiol., 31: 600, 1973.

4 Wiggers C. J.: *Circulatory Dynamics, Physiologic Studies*; Edit. Grune& Stratton, New York, 1952, p. 1.

5 Ledingham J. M., Cohen R. D.: *Role of the heart in the pathogenesis of renal hypertension*; Lancet, 2: 979, 1963.

6 Frohlich E. D., Tarazi R. C., Dustan H. P.: *Re-examination of the hemodynamics of hypertension*; Amer. J. Med. Sci., 257: 9, 1969.

7 Guyton A. C., Coleman T. G.: *Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension*; Circ., Res., 24 și 25 (suppl. I: 1, 1969).

8 Guyton A. C.: Textbook of Physiology; Philadephia, W. B. Saunders Co., 1971.

9 Ledingham J. M., Pelling D.: *Cardiac output and peripheral resistance in experimental renal hypertension in rats*; Circ. Res., 21 (Suppl. II): 187, 1967.

10 Ferrario C. M., Page I. H., McCubbin J. W.: *Increased cardiac output as a contributory factor in experimental renal hypertension in dogs*; Circ. Res., 27: 799, 1970.

11 Tarazi R. C., Dustan H. P.: *Beta-adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implications of long-term hemodynamic variation*; Amer. J. Cardiol., 29: 633, 1972.

12 Ulrych M., Frohlich E. D., Tarazi R. C., Dustan H. P., Page I. H.: *Cardiac output and distribution of blood in central and peripheral circulation in hypertensive and normotensive man*; Brit. Heart J., 31: 570, 1969.

13 Tarazi R. C., Ibrahim M. M., Dustan H. P., Ferrario C. M.: *Cardiac factors in hypertension*; Circ. Res. (sub tipar).

14 Ferrario C. M.: *Contribution of cardiac output and peripheral resistance to experimental renal hypertension*; Amer. J. Physiol. (sub tipar).

15 Kim K. E., Onesti G., Schwartz A. B., Chinitz J. L., Swartz C.: *Hemodynamics of hypertension in chronic end-stage renal disease*; Circulation, 46: 456, 1972.

16 Sivertsson R.: *The hemodynamic importance of structural vascular changes in essential hypertension*; Acta Physiol. Scand., 79: Suppl., 343.

17 Conway J.: *A vascular abnormalily in hypertension: a study of blood flow in the forearm*; Circulation, 27: 520, 1963.

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL VI

HIPERTENSIUNEA RENALĂ

Constantin I. Negoiță

Introducere

Cercetările experimentale și faptele de observație clinică (frecvența mult mai mare a hta în unele boli de rinichi față de populația generală, existența hta renovasculară, vindecări/ameliorări prin nefrectomie sau chirurgie reparatorie a arterei renale ș. a.) au dovedit fără nici o îndoială, legătura cauzală între rinichi și hta. S-au adăugat în timp, mecanismele umorale: sistemul renină-angiotensină-aldosteron, prostaglandinele etc. cît și importanța hipervolemiei în explicația patogenezei acestei forme de hta secundară.

Se consideră a fi de origine renală, o hta care îndeplinește două condiții: 1) existența concomitent cu hta a unei nefropatii și 2) o relație cronologică între o nefropatie acută și hta (Schütterle și Dieker, 1970) (1). O trăsătură morfologică a hta renale o constituie micșorarea parțială sau totală a irigației renale, mai mult sau mai puțin exprimată (cit. 1). După Stamey (cit. 2) este suficient a se reduce cu 12% fluxul sanghin renal pentru a declanșa hta. Fig. 1 reproduce cele mai importante posibilități etiologice ale ischemiei renale.

Frecvența hta renale oscilează între 14% (Heintz și Losse) și 59% — dintre care 16% anomalii renourinare congenitale—(Robertson). De remarcat că studiul lui Robertson este efectuat pe pacienți hipertensivi tineri (militari englezi) (2).

Truniger B. (3) face deosebire între:

1. nefropatie hipertensivă (secundară)
2. hta nefrogenă
3. lipsa oricărei legături cauzale între hta și nefropatie.

În prima situație, o hta de lungă durată sau accelerată (malignă) antrenează secundar nefropatia, prin leziuni arteriolare de tipul arteriolosclerozei/arteriosclerozei vaselor renale sau arteriolonecrozei. Ar fi un fenomen de „renalizare" al hta, cum se exprimă în alt mod (4). Deosebirea între o nefropatie primară hipertensivă și o hta „renalizată", cu toate examenele paraclinice (sumar de urină, probe de clearance renal etc.) este uneori foarte dificilă și numai dovada, prin anamneză minuțioasă, a atingerii primitiv renale, poate elucida cazul. Dificultăți rezultă și din faptul că nu orice hta în cursul unei nefropatii înseamnă și hta renală, după cum nu trebuie

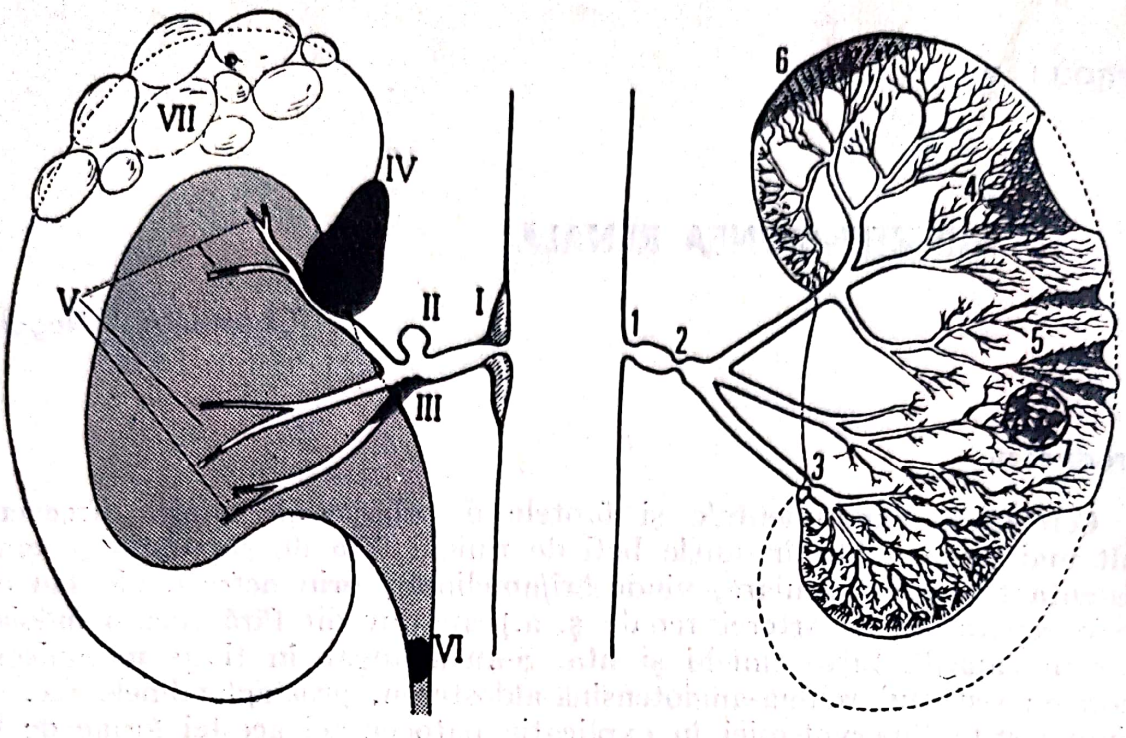


Fig. 1. Reprezentare schematică a celor mai importante posibilități etiologice ale unei ischemii globale sau parțiale (Stamey, 1968).

I Compresiunea art. renale prin anevrism de aortă
II Anevrism al arterei renale
III Tromboză sau embolie
IV Compresiunea art. renale sau a unui segment de arteră prin tumoră
V Tromboangiitis obliterans
VI Obstrucție prin calcul cu hidronefroză
VII Rinichi polichistic

1 Stenoza art. renale prin arterioscleroză
2 Stenoza art. renale prin hiperplazie fibromusculară
3 Stenoza unui segment de arteră
4 Cicatrice pielonefritică cu ischemie
5 Arterio-arterioloscleroză
6 Perinefrită
7 Ischemie glomerulară (glomerulonefrită ș. a.)

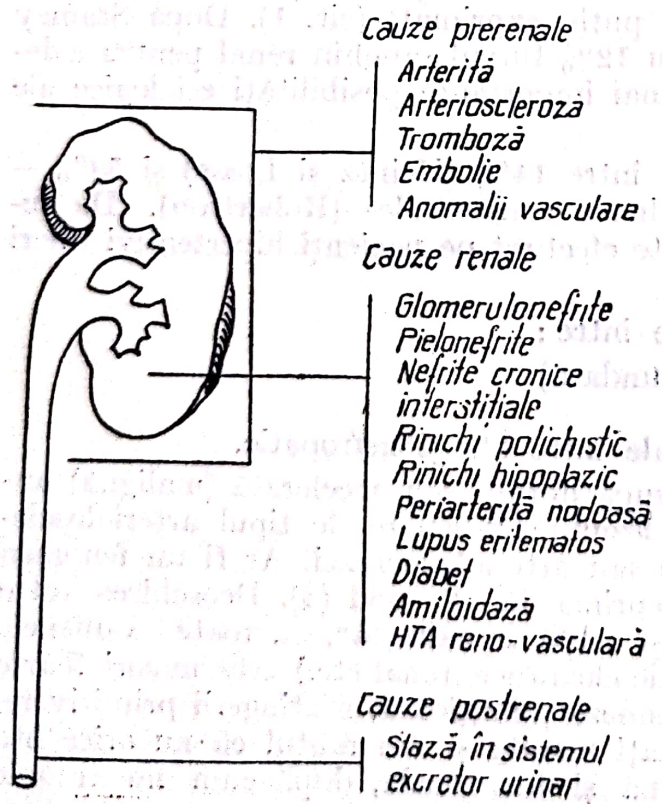


Fig. 2. Clasificarea hipertensiunii renale (după Hirsch și Gaumitz, 1969).

uitat că un procent important din glomerulonefritele cr. și pielonefritele cr. evoluează fără hta.

Un alt mod de a împărți hta renală, tot pe baza criteriului etiologic, este cel reprezentat schematic în fig. 2, după Hirsch și Gaumitz (5): cauze prerenale, renale și postrenale.

Înainte de a aborda variatele aspecte ale relației dintre hta și rinichi, prezentăm o clasificare a hta renale (tabelul 1).

Reproducem de asemenea o clasificare a hta renale unilaterale (tabelul 2) (6).

Tabel 1

Clasificarea hipertensiunii renale

I. Nefropatii parenchimatoase (inflamatorii, vasculare, metabolice etc)
Hta renoparenchimatoasă

a) *bilaterale*
- pielonefrita cronică — nefrita interstițială
- glomerulonefrita cronică
- nefroangioscleroza
- colagenoze (periarteritis nodosa, lupus eritematos)
- boli metabolice (diabet zaharat, gută)
- rinichi polichistic
- tuberculoză renală
- amiloidoză
- paraproteinemii
- nefrita de iradiație

b) *unilaterale*
- chist renal solitar
- mic rinichi unilateral: congenital, vascular sau pielonefritic
- tumoră malignă renală (epiteliom, hipernefrom, tumoră Willms)
- reninom (reninism primar)
- distopie renală

II. Hipertensiunea arterială reno-vasculară (prin stenoza arterei renale)
- aterom, displazie fibroasă/fibromusculară, embolie, trombus, anevrism, fistulă, arterită, compresiuni externe

III. Afecțiuni urologice
- nefropatia obstructivă (urolitiază, stenoze inflamatorii, compresiuni)
- fibroza retroperitoneală
- malformații reno-urinare congenitale
- perinefrita (hematom subcapsular)

IV. Hipertensiunea renoprivă
- binefrectomie

Tabel 2

Cauzele hipertensiunii reversibile prin nefropatie unilaterală

I. Nefropatie unilaterală intrinsecă
- A) *Hipoplazie congenitală renală*
- B) *Pielonefrită*
  1. Piogenă
  2. Tuberculoasă

C) *Nefrită de iradiație*
D) *Traumatism*
E) *Neoplasm renal*
F) *Tromboza unilaterală a venei renale*
G) *Uropatie (nefropatie) obstructivă*

II. Leziuni ale arterei renale

A) *Intrinseci*

1. Placă aterosclerotică
2. Tromboză sau embolie
3. Hiperplazie fibromusculară
4. Anevrism de arteră renală
5. Alte cauze: tromboangiitis obliterans, periarteritis, arterită sifilitică

B) *Compresiune extrinsecă*

1. Tumoră care invadează pedicului renal
2. Fibroză retroperitoneală

după Waters W. C., 1970

BIBLIOGRAFIE

1 Schütterle G., Dieker P.: *Renale Hypertonie*; Münch. med. Wschr., 112: 2 129, 1970.
2 Heintz R.: *Renale Hypertonie*, în Arterielle Hypertonie (red. Heintz și Losse), edit. G. Thieme - Stuttgart, 1969, p. 203.
3 Truniger B.: *Niere und Hypertonie*; Praxis, 63: 579, 1974.
4 Bock K. D.: *Renale Hypertonie*, în Hochdruck (K. D. Brock), edit. G. Thieme - Stuttgart, 1969, p. 55.
5 Hirsch W., Gaumitz E.: *Syndrom Hypertonie*: Med. Klinik, 64: 15, 1969.
9 Waters C. W.: *Unilateral renal disease*, în The Heart (red. Hurst și Logue), edit. McGraw-Hill New York, 1970, p. 1 081.

A. RENOPARENCHIMATOASĂ

1. PIELONEFRITA CRONICA

Paula Niculescu

Prin frecvența sa, hipertensiunea arterială din cursul pielonefritei cronice ocupă un loc important în cadrul hipertensiunilor secundare. În timp ce hta renovasculară este „vedeta" hta renale prin implicațiile sale fiziopatologice, hta din pielonefrită obligă la atenție prin frecvență (1).

În tabelul nr. 1 se prezintă un scurt istoric al evoluției ideilor în problema hta din pielonefrita cronică (pnc):

Tabel 1

Scurt istoric al evoluției ideilor în problema hta din pielonefrita cronică

Autori	Anul	Contribuția
Kato și Kotzenberg (cit. Madersbacher)—2	1908	Nefropatiile unilaterale (pnc) produc hta
Löhlein (cit. Brest — 3)	1917	Rinichii scleroși din pnc bilaterală dau hta și hvs
Kimmelstiel-Wilson (cit. Brod — 4)	1936	Glomerulita invazivă și glomerulita alternativă în pnc cu hta
Butler	1937	Primul caz pnc unilaterală cu hta, nefrectomizat și vindecat
Pearman, Goldring, Chasis	1940—1950	Pun la îndoială rolul hipertensinogen al pnc
Bell, Shapiro, H. Smith Weiss și Parker, Langley și Pratt, Pickering, Heptinstall, Fishberg, Brod, Kincaid Smith P.	1939—	Reabilitează rolul pnc în geneza hta

Terminologie, clasificare, definiție. Inflamația renală interstițială este privită actualmente prin prisma a două concepții:

I. germenii bacterieni infectează parenchimul renal pe cale ascendentă (Oberling — cit. 5, 6, 7). Refluxul vezico-ureteral, foarte frecvent în copilărie, permite, în absența oricărui obstacol pe căile urinare, a se realiza infecția ascendentă. Importanța refluxului în această concepție este primordială (6, 8, Rosenheim — cit. 9, 10). La un procent de 20% dintre infecțiile urinare, obstacolul urinar (urolitiaza, stenoza sau compresiunea extrinsecă), alături de refluxul vezico-ureteral, joacă un rol în ascensiunea și menținerea infecției. Calea de infecție hematogenă, bacteriemia, nu este decît o cale de excepție, numai pentru stafilococul auriu și extrem de rară pentru germenii gram negativi (6). În această concepție, un termen unic, de pielonefrită cu sau fără obstrucție, este folosit pentru a desemna inflamația interstițială renală.

II. Spühler (11), Zollinger (12), Masshoff, Hollman (cit. 12) folosesc cu precădere termenul de nefrită interstițială în loc de pielonefrită și utilizează următoarea clasificare:

1. *nefrita interstițială abacteriană nedistructivă (sinonim nefropielită)* în care infecția ajunge în interstițiul renal pe cale hematogenă și limfatică;

2. *nefrita interstițială bacteriană distructivă (sinonim pielonefrita ascendentă)*; calea de pătrundere a germenilor se face din vezică spre căile urinare superioare. Spühler consideră că ambele entități fac parte dintr-un circuit comun, cu punct de plecare în infecția hematogenă.

În raport cu pielonefrita și hta este necesar a defini și alte două noțiuni și anume: bacteriuria asimptomatică și infecția urinară joasă:

1. *bacteriuria asimptomatică* este trecerea germenilor prin căile urinare fără a se însoți de semne clinice. Numărul de germeni urinari poate fi de ordin variabil. De reamintit că în mod obișnuit urina vezicală cît și a căilor urinare superioare este sterilă (13).

Scanned with OKEN Scanner

2. *infecția urinară joasă* este bacteriuria semnificativă care se însoțește de semne clinice vezicale, sediment urinar patologic, fără alterarea funcțiilor renale.

3. *pielonefrita* este infecția bacteriană nespecifică a căilor urinare și parenchimului renal care antrenează modificări pielocaliceale și cicatrici inflamatorii ale țesutului renal (6).

Deoarece pielonefrita acută nu se însoțește de hta, ea nu va constitui obiectul discuției în acest capitol.

Pielonefrita experimentală se realizează greu și se deosebește de cea umană prin lipsa sau reducerea leziunilor vasculare stenozante, atît de frecvente la om. Aceasta face pe R. Heptinstall să recomande prudență în extrapolarea datelor de la animal la om, care după el ar putea fi riscantă (14 a, Congresul III de nefrologie, Washington, 1966). El consideră că acest fapt ar putea să explice absența hta în pielonefrita experimentală. Infectarea rinichiului cu proteus vulgaris este, se pare, în măsură să producă o hta severă într-un timp mai scurt decît E. Coli (Vivaldi E. — cit. 15). O condiție de realizare mai rapidă a hta în pnc experimentală este nefrectomia unilaterală și infectarea rinichiului restant, ceea ce sugerează că reducerea factorului antihipertensiv renal poate juca un rol patogenic cel puțin favorizant.

Se consideră că în hta experimentală din pnc ar fi vorba de o hiperreninemie pentru că țesutul renal pielonefritic prezintă un conținut de material „renin-like" egal cu martorul (16). Asocierea de DOCA în experiment duce mai ușor la apariția pnc și hta (Shapiro, Woods, 17). Pe baza studiilor experimentale, ultimii doi autori consideră că nu se poate obține o hta pielonefritică experimentală, ci doar o creștere a susceptibilității animalului de experiență la factori hipertensinogeni; pielonefrita poate antrena o evoluție severă sau malignă a unei hta anterior benigne (17).

Morfopatologie. În 1971 Heptinstall (14 b) arată că semnul anatomopatologic peremptoriu de pnc la originea unei hta este calicele dilatat asociat parenchimului cicatricial. Ignorarea acestor elemente anatomopatologice esențiale crește pericolul de supradiagnosticare a pnc pe material necropsic. Statistici anatomopatologice (vezi și tabelul nr. 2) găsesc hta în raport cu pielonefrita diagnosticată anatomopatologic în 22% din totalul pielone-

Tabel 2

Frecvența hta în pielonefrita cr., pe statistici clinice și anatomopatologice.

Autori	Anul	Statistica		Nr. caz. pnc	Incidența hta %
		clinică	anat. pat.		
Weiss și Parker	1939		+		45
Horak și Kratochvilova	1955		+	74	41,8
I. Brod	1956	+		132	59,7
Grieble și Jackson	1960	+			25
			+	342	35
H.J. Barrie	1961		+	34**	26,4
Baggenstoss	1965	+		48	40
Möller	1966	+			23,5
H. Zollinger	1966		+	742	40,6
C. Zosin	1967	+		153	34
R. Heintz, H. Losse	1969	+			50—60
P. Kincaid Smith	1971	+		88	50
P. Niculescu	1973	+		241	36,9

** rinichi atrofici pielonefritici (unilateral)

fritelor neatrofice și în 50—70% din totalul pielonefritelor cronice atrofice (3). Incidența pnc la examenul necropsic în general este apreciată între 1,8—15% (18).

P. Kincaid Smith (19) demonstrează că vasele din zonele cicatriciale din pnc îngustate printr-un proces de endarterită proliferantă produc alterări parenchimatoase tubulare mergînd pînă la necroză și infarctizare. Leziunile sînt similare cu cele observate în stenoza de arteră renală (atrofia tubulară ischemică) (20, 21). Se pare însă că atrofia tubulară ischemică este prezentă și în pnc fără hta (6, 7) ceea ce W. Dock (cit. 22) explică prin interferența cu mecanismul pierderii de sare. O mai mare întindere și severitate a leziunilor vasculare în zona cicatricială în raport cu țesutul intercicatricial sugerează că acestea sînt date de pnc și preced hta (23). Compresiunea extrinsecă prin edem, infiltrat inflamator sau scleroză interstițială este de asemenea incriminată în îngustarea lumenului arteriolar în pielonefrită (24,4). Pe 28 pnc studiate anatomopatologic Heptinstall și Michaels constată leziuni vasculare în țesutul pielonefritic cînd există hta, fără a exista un paralelism strict între severitatea leziunilor și hta.

Leziunile glomerulare de toate gradele, de tip invaziv și arteriolosclerotic se găsesc în cantitate mai mare în pnc cu hta (18, 23, 25, 26). Unii autori constată o hiperplazie a aparatului juxtaglomerular în pielonefrită (20, 21, 27, 28), fapt neadmis de toți autorii (29, 30). În afara leziunilor vasculare și glomerulare, perinefrita, care poate fi foarte importantă în cazul unei pnc vechi, poate avea consecințe asupra irigației sanghine renale prin efecte asupra pediculului sau parenchimului renal.

Mecanismul de producere a hta în pnc. Relația patogenică pielonefrită-hipertensiune este foarte controversată. Cele două entități se pot găsi în următoarele situații relaționale:

1. pnc drept cauză a hipertensiunii arteriale
2. coincidența pnc-hta
3. hta favorizează infecția urinară și pnc
4. pnc agravează sau malignizează o hta preexistentă.

Mecanismul cel mai probabil de producere a hta de către pielonefrită este secreția renală de renină și angiotensină (Gifford Jr. — cit. 3, 32, 33). Se poate de asemenea să fie vorba de lipsa unei substanțe antipresoare secretată în mod normal de rinichi (30, 34). Ca mecanisme secundare trebuie admise mecanismul nervos, chimic și autoimun.

Dacă infecția urinară singură și inflamația acută renală nu oferă elemente anatomice capabile de a sugera mecanisme ischemice (35, 36, 37, 37 b, 38, dimpotrivă 39, 40) inflamația renală cronică (pnc) cuprinde modificări capabile de a genera ischemia. Strîmtoarea lumenului vascular în ariile de leziune pielonefritică realizează un complex morfofuncțional generator de ischemie, așa-numitul mecanism „Goldblatt intrarenal" (12, 19, 41). Tropismul vascular al endotoxinelor bacteriilor gram negative ar fi responsabil de arterita proliferativă cu necroză tisulară (7). Pe un studiu prospectiv efectuat la 109 femei cu infecție urinară și pielonefrită, P. Kincaid Smith (25) cercetează starea parenchimului renal cu ajutorul urografiei venoase (UIV) și urmărește evoluția tensiunii arteriale. La 88 din paciente constată o pnc decelabilă urografic cu prezența de cicatrici parenchimatoase, în rest

UIV normale. În primul lot hta era prezentă la 50% din paciente în cel de al doilea (UIV normale), la numai 3 paciente. Se conchide că nu infecţia urinară se corelează cu hta, ci distrucţia cicatricială a parenchimului renal.

Studii numeroase au încercat să demonstreze o scădere a fluxului sanghin normal în pielonefrită (24, Ludin — cit 34, 42, 43). Deşi considerată negativă în pnc (Schröder — cit. 44) cercetarea activităţii reninei plasmatice (arp) arată în unele cazuri o activitate crescută (30, 45, 46). Spre deosebire de părerea că arp este crescută numai în hta malignă din pnc am găsit valori crescute ale arp şi testului Kaplan-Silah şi în forme obişnuite de hta (46). Găsirea unei hiperactivităţi a ap. jg (Sommers şi Turgeon — 20, 21) şi a unei angiotensinaze crescute (29) pledează în acelaşi sens.

O altă ipoteză etiopatogenică atrăgătoare este aceea a apariţiei hta în pnc datorită suprimării renomedulinei, factor depresor renal; medulosclerozа renală prezentă în pnc permite avansarea acestei ipoteze. În experienţa lui Grieble şi Jackson (cit. 15) există o corelaţie directă între reducerea masei de ţesut renal/m^2 suprafaţă corporală şi incidenţa hta.

Mecanisme secundare. Se pare că un rol important în cronicizarea hta în pnc îi revine factorului nervos (42, 44). Deşi nedemonstrabilă prin dozări de catecolamine, intervenţia sistemului nervos simpatic nu trebuie pusă la îndoială, dacă luăm în considerare răspunsul favorabil al hta din pnc la medicaţia simpaticolitică antihipertensivă.

Tot mai mulţi autori discută în ultima vreme un mecanism imunobiologic intervenind în hta malignă din pnc şi cronicizarea acesteia (Schäfer şi Schäfer, 1965 — cit. 29, Ueda, Sakai şi Takasu — cit. 14 a, Moeller — cit. 47). Endotoxina bacilului coli poate contribui la progresia pielonefritei experimentale chiar în absenţa germenilor ca atare. La fel ca în glomerulonefrita cronică, se invocă intervenţia unor mecanisme alergice în permanentizarea hta din pnc. (25, 47). În 1973, Zosin efectuează imunofluorescenţa glomerulului în 7 pielonefrite, la 2 din ele găsind depozite de IgG şi complement în glomerul (48). Alţi autori consideră că conflictul antigen-anticorp are loc în interstiţiul renal (49, 50).

Rolul ionului Na^+ şi al retenţiei hidrice este admis, deşi controversat în hta din pielonefrita cronică. Din punct de vedere hemodinamic, hta renală din pnc evoluează cu un debit cardiac normal, o volemie relativ crescută şi rezistenţă periferică crescută. Tensiunea arterială este direct proporţională cu volumul plasmatic (51 a, 51 b, 52, 53).

Explicaţia intimă a hta din pnc, factorul care face ca de la cicatricea renală să se treacă la hta este greu de stabilit. Există un scepticism în legătură cu ipotezele explicative actuale (25).

Aspecte clinice. Pe statistici clinice incidenţa hta în pielonefrită este situată între 25% (Grieble şi Jackson—cit. 3) şi 59,7% (9,41, 44) (tabelul 2). În tabelul 3 se vede că incidenţa hta prin pielonefrită cronică în raport cu totalul hipertensiunilor esenţiale şi secundare internate între 1968—1973 în clinica I Medicală Iaşi este de 6,5%.

Repartiţia pe sexe a acestei hta este de 2 : 1 femei/bărbaţi, cu o incidenţă maximă între 30 şi 40 de ani. Forma obstructivă şi unilaterală evoluează cu hta într-un procent mai redus, cea neobstructivă şi bilaterală se însoţeşte de hta mult mai frecvent (1, 54, 55, 56, 57). Refluxul vezico-

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 3

Incidența hta din gna, gnc și pnc, în raport cu totalul bolnavilor, totalul hta de diverse etiologii și în raport cu boala de bază

Afecțiunea	Incid. față de total internări (22 784)				Incid. față de total hta (955) %	Incid. față de boala de bază %
	boala de bază		hta	%		
	Nr. caz.	%	Nr. caz			
Gna	40	0,17	14	0,6	1,4	26,2
Gnc	143	0,62	76	0,31	7,9	49,7
Pnc	158	0,69	63	0,28	6,5	39,8

ureteral se pare că joacă un rol important în apariția pielonefritei neobstructive și a hta legată de aceasta (58).

Pe 30 de bolnavi cu pnc și hta, hta evoluînd singură a fost modalitatea de debut și depistare în 13 cazuri (59). Pe 18 cazuri proprii de pnc unilaterală cu hta, hta solitară a constituit simptomul de debut în 65,8%; la acești bolnavi antecedentele heredo-colaterale de hta au fost prezente la 21,7% și alte nefropatii în 12,4% (57). Găsirea unor valori tensionale mari la rudele apropiate ale pielonefriticilor cu hta îi face pe mulți autori să se întrebe dacă în realitate nu este vorba de o hta esențială pe care s-a grefat pielonefrita (9, 23, 60).

Ceea ce atrage atenția este faptul că frecvent, în momentul instalării hta, tabloul infecției urinare trece pe plan secundar, în aceste condiții numai explorarea funcțională și urografică putînd permite afirmarea pielonefritei (23, 25, 37). Pe 30 de cazuri de pnc cu hta am găsit hta severă și malignă la 9 cazuri (30% — 59), ceea ce se apropie de constatările lui Hickler (20% —29). Se apreciază că hta din pnc are o alură malignă mai frecvent și mai devreme decît hta esențială (9, 31) media de vîrstă fiind de 41,6 ani și respectiv 48,5 ani pe un studiu comparativ a lui Brod. Brod și Dutz (61) corelează malignitatea hta cu alterarea funcțională renală marcată: la trecerea în malignitate în hta din pielonefrită, o scădere a clearance-ului glomerular sub 25 ml/min. apare la 60% din pacienți și numai la 10% din hta esențială malignă—(9). După Dutz (fig. 1) o hta apare în pielonefrită aproape exclusiv

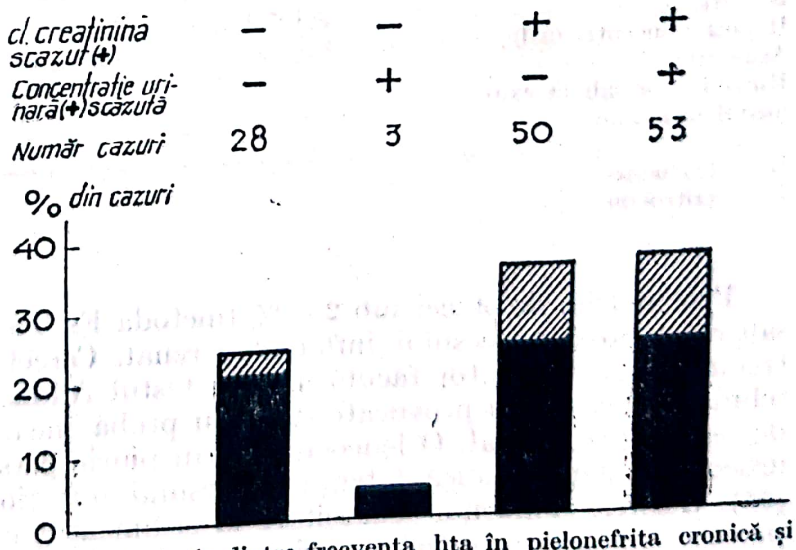


Fig. 1. Corelația dintre frecvența hta în pielonefrita cronică și valorile cl_{cr} și ale concentrației urinare maxime.

în cazuri în care fie clearance-ul de creatinină singur, fie asociat cu capacitatea de concentrație urinară sînt limitate. Aceasta nu însă în mod deosebit față de glomerulonefrita cronică (Boeminghaus, 62).

Indexul de severitate (TAD, HVS arată că acesta este sensibil asemănător cu cel din hta renovasculară (1/5 din total, forme severe — Hickler).

În concluzie: datele din literatură și datele personale privind clinica hta din cursul pnc permit a afirma:

— hta din pnc poate evolua solitar, neînsoțită de manifestări clinice zgomotoase renourinare, astfel că pornind de la hta se poate ajunge la diagnosticul de pielonefrită într-un procent destul de ridicat;

— hta din pielonefrită are deseori o alură clinică severă, în multe privințe fiind asemănătoare cu hta din stenoza de arteră renală sau din glomerulonefrita cronică.

Diagnostic. Pînă în prezent nu dispunem de un test care să indice etiologia pielonefritică uni- sau bilaterală a unei hta. Diagnosticul etiologic de pielonefrită rezultă din coroborarea datelor anamnestice clinice și paraclinice sugestive pentru o relație cauzală între pnc și hta. Înainte de a face afirmația unei legături cauzale pnc-hta în practică, trebuie să ne asigurăm că boala renală de care suferă pacientul este o pielonefrită cronică (63). Dificultatea este cu atît mai mare cu cît în cursul apariției hta, pnc este deseori asimptomatică. După I. Brod, criteriile pentru diagnosticul de pnc sînt:

Tabel 4

Criteriile paraclinice pentru diagnosticul de pielonefrită cronică

Semn de laborator	valori în pnc	Incidența %
Proteinurie	<5 g/24 h	90
Sediment Addis	L>E	75
	E>L	17
	cilindri leuc. 10^6	90
Bacteriurie	$>10^5$/ml	50
Raport Concentr. ur/fg	scăzut	90
Asimetrie	—	80
Rinichi anormali la examenul urografic	—	100

L = leucocite
E = eritrocite

(după I. Brod, 1969)

Proteinuria, de obicei sub 2 g % (metoda Essbach), semnifică activitatea sau reactivarea procesului inflamator renal. Cercetarea sedimentului urinar trebuie să fie obligator făcută și prin testul Addis. Unii autori recomandă tehnica leucocituriei provocate (23) sau proba încărcării cu apă (64) în caz de test Addis normal. O leucociturie sau piurie persistentă în prezența unei uroculturi sterile indică latența procesului infecțios în parenchimul renal (25). Găsirea cilindrilor leucocitari în sedimentul urinar (9) indică în mod precoce un proces infecțios urinar cu participare renală. Surprinzătoare în aparență este existența unei bacteriurii semnificative în numai 50% din

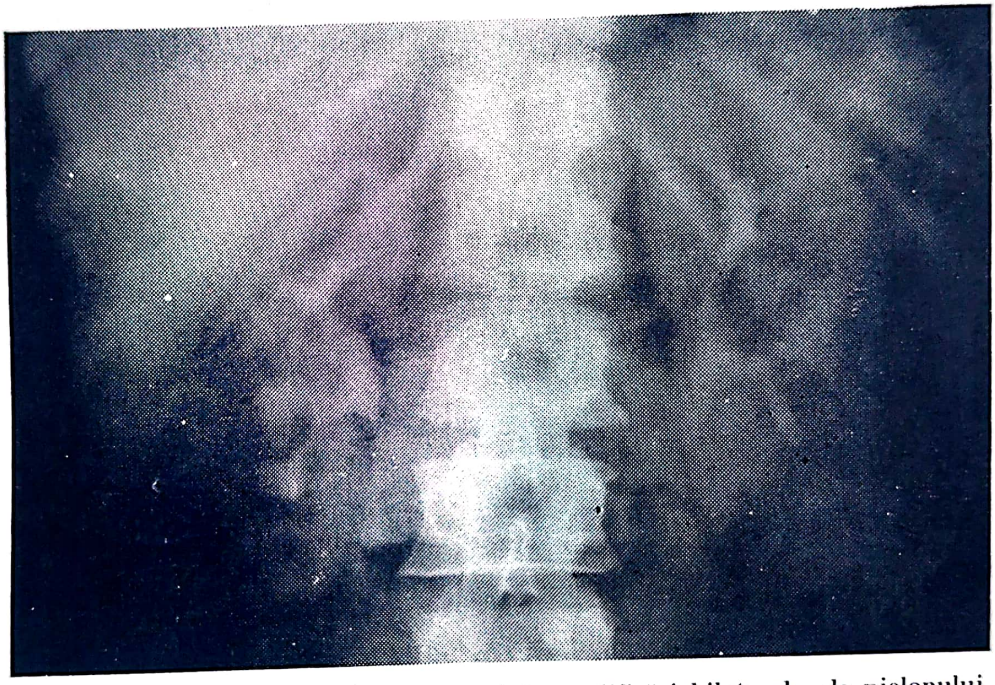


Fig. 2. UIV standard, pielonefrită cronică. Modificări bilaterale ale pielonului, rinichiul drept mai mic. Bolnava H. Catinca, 59 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

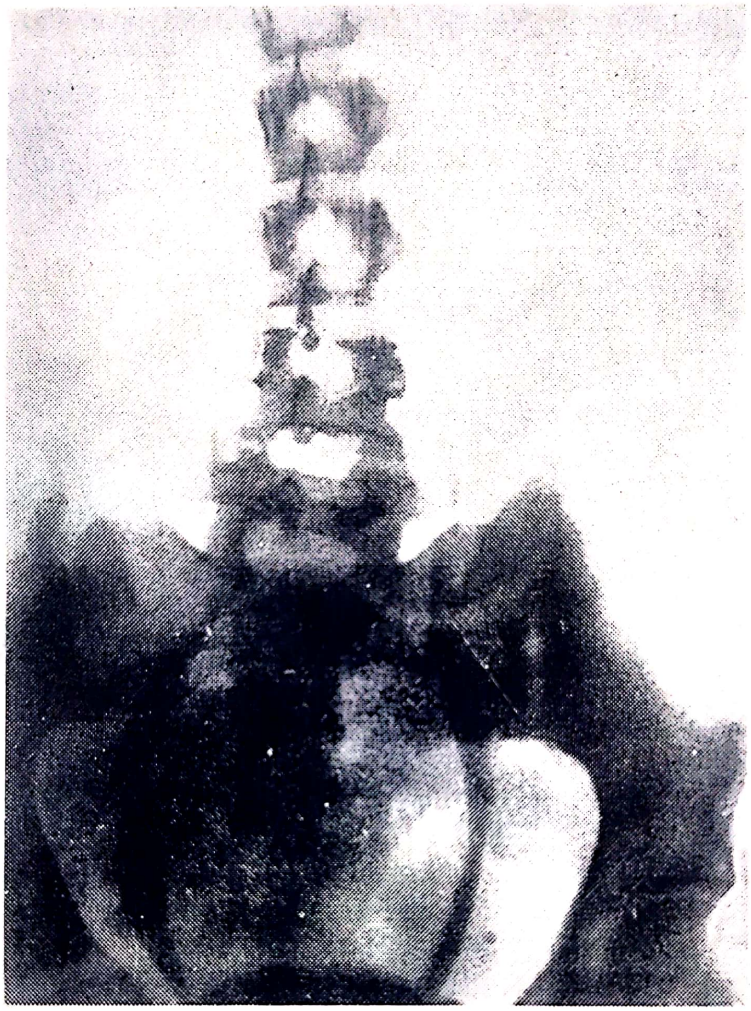


Fig. 3. Cistografie retrogradă micțională pentru evidențierea refluxului vezico-ureteral
(după I. Brod, 1970)

Scanned with OKEN Scanner

pielonefrite. Metoda wash-out-ului vezical permite lui Fairley K. F. și K. Smith să diferențieze o bacteriurie semnificativă, expresie a unei infecții urinare joase, de o pielonefrită patentă (65, 66).

Explorarea funcțională în pne arată deteriorarea precoce și importantă a capacității de concentrație urinară cu un filtrat glomerular tardiv și mai puțin alterat (9). Dezordinile funcționale tubulare sînt caracterizate și prin incapacitatea de acidifiere a urinei (acidoză hipercloremică, pH urinar alcalin) și incapacitatea reabsorbției ionilor de Na și K. Pielonefrita cu pierdere de K pune interesante probleme de patogenie și diagnostic atunci cînd se însoțește de hta. Hta întîlnită în nefritele cu pierderi de K poate fi datorită bolii de bază renale în stadiul de scleroză renală (5). Se discută și despre posibilitatea unui mecanism reninic al acestei hta. Se cunoaște acțiunea supresivă exercitată de K în exces asupra reninei (67); hipokaliemia, dimpotrivă, ar avea ca rezultat o hiperreninemie și consecutiv o creștere tensională. Corectarea dezechilibrului potasic trebuie — dacă ipoteza este valabilă — să ducă la normalizarea TA.

Explorarea radiologică de mare importanță în pielonefrită, permite a pune diagnosticul acestei afecțiuni într-un procent mult apropiat de 100% după I. Brod (68, 69, 70).

Evidențierea urografică a cicatricei parenchimatoase este, alături de modificarea caliceală precoce, semnul morfo-radiologic fundamental pentru diagnosticul de pielonefrită (Hodson — cit. 25). Fig. 2 reprezintă urografia venoasă a bolnavei H. Catinca (f. o. 22042) cu pielonefrită urolitiazică dreaptă. Vechimea afecțiunii renale 22 de ani, vechimea hta 12 ani.

Pe 425 bolnavi cu hta neselecționată, explorarea radiologică prin metoda urografică a depistat modificări inflamatorii în 38% din hipertensivi cu un fund de ochi normal și în 71% la hipertensivii cu fund de ochi patologic (71).

Cu toate că refluxul vezico-ureteral este mult mai rar la adulți, el este uneori unicul reper care duce la găsirea unei pielonefrite într-o hta (58) (fig. 3).

Dacă examenul radiologic arată o importantă asimetrie renală (pne unilaterală), completarea investigațiilor va fi făcută cu nefrograma izotopică (9, 29, 71). Din 61 de cazuri cu creatininemie normală și hta, Müller H. (72) obține în 49% din cazuri curbe nefrografice suspecte de pielonefrită cronică; ca și Eigler (cit. 72) consideră că nefrograma izotopică poate constitui un test de depistare în masă a pielonefritei la originea unei hta. Dacă UIV efectuată de două ori indică prezența unei pne unilaterale, Pickering (23) recomandă testul Howard pentru studiul separat al proteinuriei, infecției, funcției renale (separate), în vederea oportunității nefrectomiei.

Valorile testului Howard pentru studiul separat al funcției renale în pne unilaterală indică volume urinare și creatinină mai scăzute, Na^+ crescut de partea lezată (73, 74). Indicele Rapoport (TRFR) este de obicei invers decît în stenoza de arteră renală.

De Quarto (73) preferă testului Stamey un test Howard sub perfuzie salină hipertonă pentru explorarea pielonefritei cronice unilaterale hipertensive.

Scanned with OKEN Scanner

Puncţia biopsie renală este utilă numai dacă s-a izbutit a se recolta ţesut dintr-o zonă de inflamaţie ; morfologia capătă valoare numai integrată cu datele clinice, explorarea funcţională şi radiologică.

Cercetarea arp poate fi utilă diagnosticului pentru că unele pielonefrite cronice prezintă o activitate crescută ; personal am găsit la 12 bolnavi cu pnc şi hta o valoare medie a arp Helmer de 8,3 gama/l şi un test Kaplan-Silah de 8,7 ng/Kg corp/minut în medie (74). Papadopol şi Georgescu găsesc pe 4 pielonefrite cronice valori cuprinse între 14—18 ng la testul Kaplan-Silah (75).

În concluzie, stabilirea relaţiei etiopatogenice reale între pnc şi hta este şi rămîne dificilă. Inspiraţi din datele unor autori cu experienţă (6, 9, 23, 25, 29) considerăm că hta poate fi atribuită unei pielonefrite în următoarele circumstanţe :

1. La copii şi persoane sub 40 de ani, fără antecedente familiale de hta
2. În absenţa altor cauze dovedite de hta
3. Pnc precede apariţia hta şi fiecare puseu agravează hta
4. Hta se însoţeşte de o deteriorare funcţională precoce de tip tubular
5. Explorarea urografică, izotopică şi testul Howard indică modificări morfo-funcţionale pielonefritice
6. Arp crescută şi testul Kaplan-Silah pozitive
7. Puncţia biopsie renală evidenţiază atrofia tubulară ischemică, creşterea şi înmulţirea granulaţiilor celulelor ap. jg endarterită proliferantă arteriolară şi leziuni de glomerulonefrită invazivă în interiorul focarelor cicatriciale şi inflamatorii.
8. Nefrectomia vindecă hta iar tratamentul antibiotic scade sau normalizează hta.

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele categorii de hta :

hta renovasculară, în caz de pnc unilaterală hipertensivă. Dificultăţile derivă din evoluţia asimptomatică a ambelor afecţiuni şi din faptul că ambele apar la vîrstă tînără la persoane de sex feminin (hta renovasculară prin hiperplazie fibromusculară). Proteinuria, hematuria şi leucocituria se constată în măsură egală în ambele boli (29, 45). Valorile TA sînt mai mari, adesea evoluţia este mai severă în stenoza de arteră renală. Ajută la tranşarea diagnosticului UIV minutată, testul Howard sau Stamey, arteriografia renală şi arp în sîngele venos renal.

hta prin glomerulonefrită difuză cronică, în special forma primară cronică sau forma monosimptomatică hipertensivă (Arnold O. H.), creează dificultăţi de diagnostic mai ales dacă se însoţeşte la un moment dat de o infecţie urinară secundară. Edemele şi proteinuria, complementul seric scăzut, titrul ASLO crescut, scăderea filtratului glomerular şi fracţiei filtrate, dar mai ales pbr, sînt mijloacele utilizate pentru lămurirea diagnosticului.

hta esenţială, cu infecţie urinară secundară. Uneori dificultăţile de diagnostic create de această asociaţie morbidă sînt foarte mari. Anamneza indicînd hta familială, explorarea funcţională renală normală, wash-out-ul vezical (Fairley) indicînd sediul vezical al infecţiei urinare şi UIV normală, ajută diagnosticul.

nefroangioscleroza benignă sau malignă. Bolnavul nu recunoaşte de obicei în trecutul său o infecţie urinară ; suferinţa reno-urinară este mai

estompată sau absentă iar suferința vasculară domină tabloul clinic. Funcțiile renale alterate mai tardiv, UIV fără modificări, mai ales asimetrice. Insuficiența renală se instalează tardiv în nefroangioscleroză dar este mai greu tolerată de bolnavi și duce rapid la moarte. De regulă însă, cauzele de exit în nefroangioscleroză sînt accidentul cerebral și coronarian vascular (31).

Evoluție și prognostic. Apariția hta la un bolnav cu pnc reprezintă un factor în plus de atingere renală. Pentru hta orice nou puseu pielonefritic constituie un moment de agravare și creștere a cifrelor tensionale (3). Mai mult decît atît, o hta evoluînd benign, poate deveni malignă în urma antrenării în evoluție a unei pnc (17). Examenul periodic la 6 luni al fundului de ochi este un reper fidel al modificărilor de evoluție. Prognosticul pnc este condiționat în mare măsură în prezent de tratamentul corect al fazelor acute și de acutizare. Chiar dacă terapia cronică nu vindecă pnc, în schimb realizează o evoluție îmbunătățită și crește longevitatea. Cunoscînd datele istoriei naturale a pnc nu este greu să apreciem importanța pentru prognostic a unei terapii de lungă durată, bine condusă, care să împiedice recăderile infecției urinare.

Tratament. Shapiro A. P. consideră că simpla bacteriurie la un hipertensiv trebuie eradicată pentru că riscul agravării hta și apariției unei pnc este foarte crescut (76). Cel mai bun tratament al pnc este împiedicarea apariției sale prin măsuri profilactice constînd în : 1. tratamentul corect, precoce, în doze mari și prelungit al pielonefritei acute ; 2. tratamentul infecției urinare joase ; 3. căutarea factorului obstructiv sau a refluxului vezico-ureteral la orice bacteriurie aparent solitară ; 4. tratarea corectă a bacteriuriei solitare și pielonefritei acute la gravide.

Tratamentul antiinfecțios al pielonefritei cronice se face ținînd cont de cîteva principii esențiale (7) : 1. înainte de a începe tratamentul să fim siguri de prezența infecției bacteriene urinare cu ajutorul a două culturi ; 2. a identifica și a eradica obstacolele în fața fluxului urinar înaintea începerii tratamentului dacă este posibil ; 3. tratamentul are ca scop eradicarea infecției în țesutul renal ; 4. nu va utiliza droguri nefrotoxice, va utiliza limitat și conform regulilor medicamente cu potențial nefrotoxic. Pentru amănuntele tratamentului cronic de lungă durată al pnc, vezi literatura (13, 23, 77, 78, 79, 80, 81). Importante sînt și unele măsuri adjuvante ca : autovaccinoterapia, cura de diureză, schimbarea pH-ului urinar, evitarea constipației, a reziduului vezical peste 50 ml. În hta din pielonefrită recomandarea unei diete fără sare se face cu precauție ; nu vom recomanda scoaterea sării, ci numai reducerea ei la 2—4 g/zi.

Efectul medicației antibiotice și chimioterapice în hta din pielonefrită este considerat remarcabil de unii autori (Koch, Cleeman, Hevit, Guze — cit. 6, 9, 37 b, 42, 79, dimpotrivă 35). Urmărirea la distanță a 30 de cazuri de pnc cu hta pe un interval de 4,3 ani în medie, ne-a permis a face următoarele observații asupra evoluției hta în raport cu tratamentul antiinfecțios și antihipertensiv (tabelul 5).

Rezultă că 21 din cei 30 de bolnavi (69,9%) reușesc să mențină o tensiune arterială normală, staționară sau ameliorată, cu condiția aplicării unui tratament antiinfecțios și antihipertensiv.

Tabel 5

Hta din pne: urmărire la distanță pe 30 de cazuri

TA normală	14 bolnavi (46,6%)		10 tratați 4 netratați
TA staționară sau ameliorată	7 bolnavi (23,3%)	din care :	4 tratați 3 netratați
TA agravată	9 bolnavi (30%)		8 tratați 1 netratat

Pentru tratamentul medicamentos antihipertensiv al hta din pnc vezi pag. 182.

1 b. Nefrita interstițială analgezică

Inițial a fost descrisă în Elveția, Țările Scandinave (1), în Germania Federală, în cele din urmă și în S.U.A. În Canada frecvența sa în masa populației este de 20—50 de cazuri la un milion (2). Pe un studiu statistic H. Sarre comunică 176 de bolnavi internați în timp de doi ani în 252 de clinici din Germania Federală (3).

Deși contestată de unii autori ca entitate clinică de sine stătătoare (4) și considerată mai mult un factor favorizant, literatura abundă de observații în care fenacetina singură este responsabilă de apariția unei insuficiențe renale cronice. În 1973 Nanra (5) comunică reproducerea experimentală a nefropatiei analgezice la cîine. P. Kincaid Smith a demonstrat în 1967 acumularea de fenacetină la vîrful papilei caliceale, explicînd astfel necroza papilară (6). Fenacetina ar acționa asupra rinichiului prin inhibiția sintezei de prostaglandină în medulara renală. Consecutiv se constată o scădere a fluxului sanguin renal și leziuni medulare ischemice. O condiție esențială de producere a nefropatiei analgezice la om este consumul masiv, susținut de 5—10 antinevralgice pe zi, ani de zile (7, 8).

Clinic, nefrita interstițială analgezică evoluează multă vreme fără hta. În stadiul tardiv de insuficiență renală, 20—25% din cazuri fac hta datorită unei scleroze renale interstițiale; hta îmbracă de obicei o alură moderată (9). Manifestarea acută cea mai de temut a nefropatiei analgezice este necroza papilară care evoluează cu dureri lombare de tip colicativ, hematurie macroscopică, febră; TA este deseori crescută în criză iar semnele de insuficiență renală latente pînă atunci, se acutizează (1, 7, 10, 11). Examenul urinei permite a identifica fragmentele de papilă necrozată. În afara crizelor, sedimentul urinar arată o leucociturie de obicei sterilă. Explorarea funcțională renală arată o hipoizostenurie marcată, PSP, clearance de creatinină scăzut, tendința accentuată la pierdere de sare. UIV arată scăderea capacității funcționale, rinichi mici, atrofici dar fără boseluri, hipotonie ureterală suprajacentă unor zone de strictură, aspect „*în pensă de crab*“ care se încheie circular, al papilei caliceale, în caz de necroză papilară (7, 8).

Scanned with OKEN Scanner

În rest se mai constată o anemie de tip hemolitic și hipocrom, reticulocitoză și corpi Heintz prezenți ; un facies teros cu reflexe cenușii este caracteristic acestei anemii.

Din 10 cazuri cu nefropatie analgezică internate în Clinica I Medicală în ultimii ani, 4 au avut o hta, 2 din aceștia fiind în stadiul de insuficiență renală. Impresia clinică este că la unele din cazurile care au evoluat cu hta, fenacetina a constituit un factor agravant sau favorizant al unei suferințe renale latente congenitale sau infecțioase (Heptinstall — cit. 1, 3).

Redăm spre exemplificare observația bolnavei B. Olguța ; bolnava, în vîrstă de 38 ani este internată în Clinica I Medicală Iași în repetate rînduri (f. o. nr. 38110, 45735, 48735, 50267). Din antecedente de reținut la 10 ani colici nefretice drepte explicate prin ptoză renală dreaptă posttraumatică ? (cădere de la înălțime) ; la 20 de ani nefropexie dreaptă ; la 26 ani numeroase cateterisme uretrale și ureterale pentru precizarea diagnosticului bolii renale. În 1966—1968 : diagnosticul de pielonefrită cronică cu microlitiază consecutive nefroptozei. De la 24 de ani pînă la 37 de ani consum cronic de antinevralgice, 8 pe zi, codamin

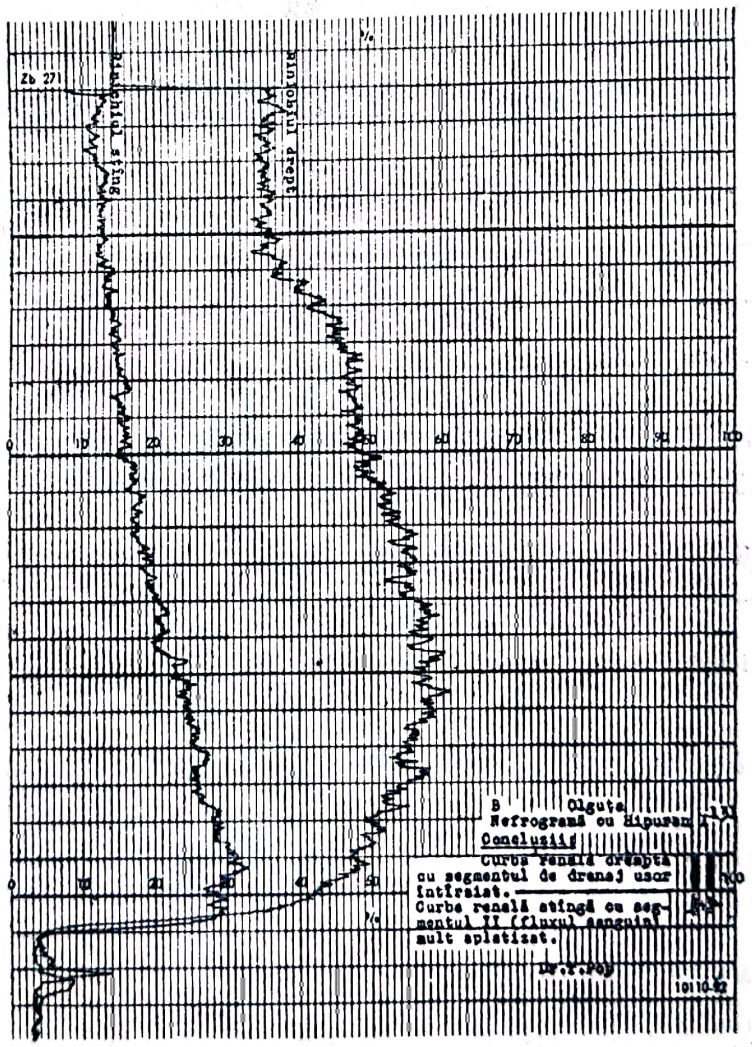


Fig. 4. Bolnava B. Olguța, 38 de ani, nefrită interstițială analgezică ; nefrogramă izotopică (Spitalul Panduri, București). Se observă S_2 stg. mult aplatizat și S_3 drept ușor întîrziat.

6—10 pe săptămînă, totalizînd cantitatea de fenacetină 1,4 kg, aminofenazonă 1,8 kg. În 1972 se depistează o hta cu valori de 180/110 mmHg. Repetate internări pentru hta și infecție urinară. În iulie 1973, colică nefretică stîngă cu hematurie macroscopică. În prezența unei urografii venoase care nu arată urolitiază, coroborînd cu consumul de fenacetină care atinsese cantități maxime, se interpretează hematuria ca expresia necrozei papilare. Nefrograma izotopică efectuată în septembrie 1973 la Spitalul Panduri București (la 2 luni după episodul cu hematurie macroscopică) arată S_2 stîng mult aplatizat și S_3 drept ușor întîrziat (fig. 4). Avertizată asupra riscului consumului de antinevralgice bolnava încetează să mai consume droguri conținînd fenacetină din octombrie 1973. Investigațiile funcționale renale efectuate la 8 luni după sistarea drogului arată o ameliorare a clearance-lui de creatinină endogenă și a psp. Concomitent se constată corectarea anemiei, dispariția corpilor Heintz și un mai bun răspuns al hta la terapia antihipertensivă (fig. 5).

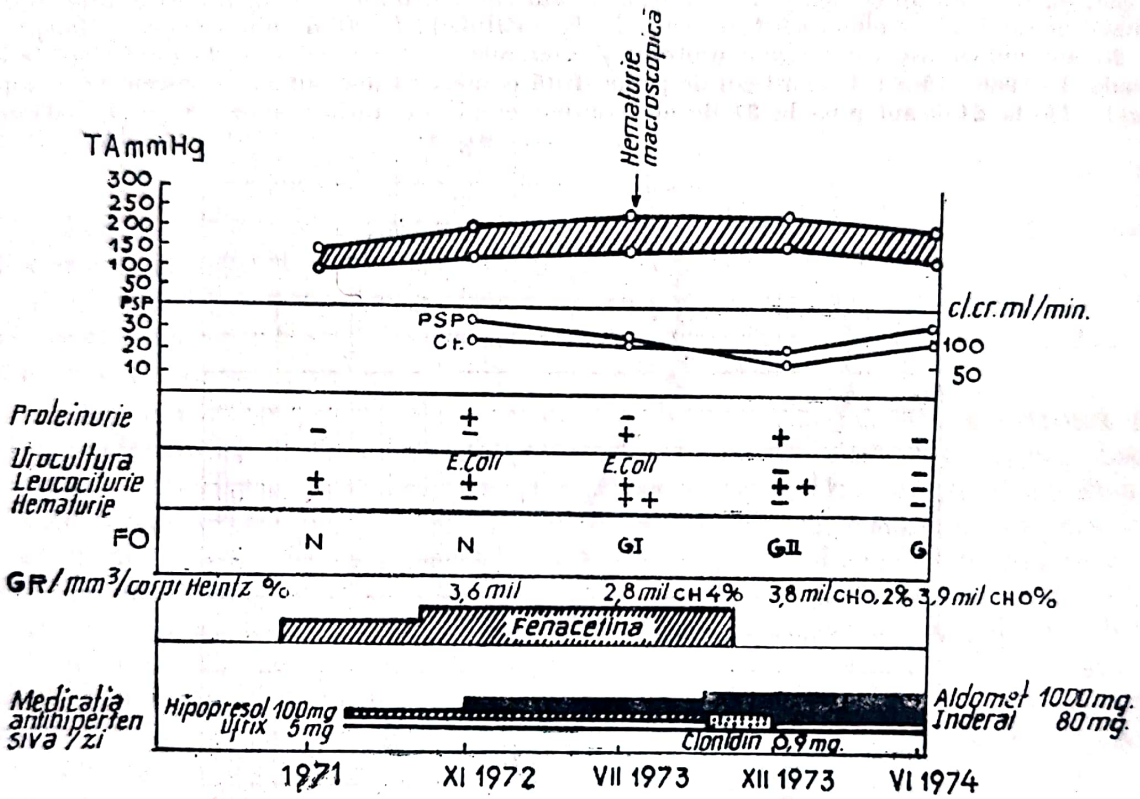


Fig. 5. Aceeași bolnavă; evoluția hta, a funcțiilor renale și a hemogramei în raport cu consumul de fenacetină.

Evoluție și prognostic. Foarte importante remisiuni clinice și ameliorări ale funcțiilor renale sînt posibile în caz de sistarea consumului de fenacetină (12). Neîntreruperea consumului duce în mod inexorabil la insuficiență renală cronică care se precipită în caz de coexistență a hipertensiunii arteriale.

BIBLIOGRAFIE

1. Pielonefrita cronică

1 Fabre J., Chavaz G.: *Pyelonéphrite et hypertension*; Therap. Umschau, 25: 88, 1968.
2 Madersbacher H., Flora G.: *Diagnose und Prognosie chirurgisch behandelbarer renaler Hypertonieformen*; Med. Welt. 22: 595, 1971.

3 Brest A. N., Moyer J. H., Davis F. A.: Cardiovascular Disorders; F. A. Davis Comp. Philadelphia, 1968, p. 956.
4 Brod J.: *Chronic pyelonephritis.* Lancet, 1: 973, 1956.
5 Reubi F.: Néphrologie clinique. Edit. Masson et comp., Paris, 1961, p. 539.
6 Heptinstall R. H.: Pathology of the Kidney Edit. Little Brown et comp., Boston, 1966, I, p. 443.
7 Freedmann L. R.: în Strauss M. B., Welt L. G.: Diseases of the kidney. Edit. Little, Brown Philad. Boston, 1963, p. 470.
8 Hutch J. A., Müller E. R., Hinman F. J.: *Vesico-ureteral reflux role in pyelonephritis.* Amer. J. Med., 34: 338, 1963.
9 Brod I.: *Die Pyellonephritis.* Med. Prisma, 1970.
10 De Luca F. G., Fisher J. H., Swenson O.: *Review of recurent urinary tract infections in infancy and early childhood*; New Engl. J. Med., 286: 75, 1963.
11 Spühler O.: *Die chronische Pyelonephritis. Eine chronische destruierende Nephritis und Nephropyelitis*; Schweiz Med. Wschr. 91: 1 079, 1961.
12 Zollinger H. O.: *Niere und ableitende Wege*: în Spezielle pathologische Anatomie von Doerr și Uhlinger, vol. 3; Edit. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1966, p. 445.
13 Șuțeanu St., Ciocan A.: *Date actuale privind diagnosticul și tratamentul pielonefritei cronice*; Med. int., Buc., 24: 871, 1972.
14a Heptinstall R. H.: *Experimental pyelonephritis*; Proc. 3 rd. Int. Congress Nephrol. Washington, 2, 128, 1966 Karger Basel, New York 1967.
14b Heptinstall R. H.: *Experimental pyelonephritis and hypertension*; 26-th Hahneman Symposium Hypertension: Mechanisms and management. by G. Onesti, K. E. Kim, J. H. Moyer, p. 693. Edit. Grune and Stratton, 1973.
15 Laubinger G.: *Pyelonephritis probleme.* Dtsch Med. Wschr., 85: 441, 1960.
16 Turrian H. E., Shapiro A. P.: *Renal content of renin-like material and pressor reactivity of rats with chronic pyelonephritis*; Proc. Soc. Biol. Med., 124: 683, 1967.
17 Shapiro A. P.: *Experimental pyelonephritis and arterial hypertension. Implications for the clinical problem*; Ann. Int. Med. 59: 37, 1963.
18 Kimmelstiel P., Kim O. Y., Beres J. A., Wellman K.: *Chronic pyelonephritis.* Amer. J. Med., 30: 589, 1961.
19 Kincaid Smith Priscilla: *Vascular obstruction in chronic pyelonephritic kidneys and its relation to hypertension*; Lancet, 2: 1 263, 1955.
20 Sommers S. Ch., Robbins G., Babin D.: *Chronic pyelonephritis, renal tubular atrophy and hypertension*; Arch. Int. Med., 110: 555, 1962.
21 Sommers S. Ch.: *Pathology of the kidney and adrenal gland in relationship to hypertension*; I-st Hahneman Symposium on hypertension Edit. W. B. Saunders Comp., Philad. London, 1959, p. 8.
22 Rhoads P. S.: *The incidence and clinical importance of pyelonephritis in patients with hypertension*; in I-st Hahneman Symposium on hypertension Edit. W. B. Saunders Comp. Philad.— London, 1959, p. 57.
23 Pickering G.: High blood pressure. Edit. J. A. Churchill Ltd London, 1968, p. 486.
24 Ratner N. A.: Bolezni pocek i ghipertonia. Izdatelistvo Mediţina, Moskva, 1965, p. 271.
25 Kincaid Smith P., Fairley K. F., Heale W. F.: *Pyelonephritis as a cause of hypertension in man*; 26-th Hahneman Symposium Hypertension: Mechanisms and management. Edit. Grune and Stratton, 1973, p. 607. G. Onesti, K. E. Kim, J. H. Moyer,
26a Zosin C., Mănescu N., Barbu N., Hening R., Adler H., Brod M., Pop M., Schwartzkopf A.: *Hipertensiunea arterială de origine pielonefritică*; Med. int. 14: 1 065, 1962.

10 Doret J. P., Junot J. P.: *Néphrite interstitielle chronique et abus de phénacetine*; J. Urol. Nephr. 65: 279, 1959.
11 Reynolds T. B., Edmondson H. A.: *Chronic renal disease and heavy use of analgesics*; J. Amer. Med. Ass., 184: 435, 1963.
12 Lameire N., Ringoir S., De Broe M., Daneels E., Lornoy W.: *Evolution clinique de la néphrite interstitielle chronique par phenacetine après l'arrêt de l'abus de l'analgésique*; J. Urol. Nephr., 76: 993, 1970.

2. GLOMERULONEFRITA

Paula Niculescu

Glomerulonefrita acută difuză (gna) este o boală renală nesupurativă, cu mecanism etiopatogenic infecto-alergic (1, 2, 3).

Deși la apariția unei gna pot contribui diverși agenți etiologici, ea este legată în mod definitoriu de infecția cu streptococ beta-hemolitic.

Morfopatologie. Leziunile anatomopatologice interesează în mod esențial glomerulul și constau într-o infiltrare a acestuia cu polimorfonucleare, exsudația unei substanțe PAS pozitive în spațiul subcapsular, tumefacția și proliferarea endoteliului capilar (1, 4, 5). Deși între gradul și cantitatea leziunilor glomerulare, semnele clinice și modificările funcțiilor renale există în general o bună corelare, nu rareori se citează neconcordanțe în acest sens (6, 7, 8, 9).

Anatomopatologic, Zollinger explică hta din gna prin ischemie glomerulară, pentru că după o scurtă fază de hiperemie, glomerulul tumefiat prezintă lumene exsange. Arterele și arteriolele prezintă rareori modificări în gna; ele apar de obicei la persoane vîrstnice, iar necroza fibrinoidă arteriolară apare în acele cazuri de gna care nu se mai recuperează (1, 6).

Patofiziologia hta din gna nu este încă elucidată; se admite a fi vorba de un mecanism Goldblatt intrarenal. Fr. Volhard considera că hta din această afecțiune are la bază o vasoconstricție generalizată produsă de rinichi. Marele nefrolog german admitea o tulburare a irigației renale printr-o contracție alergică a arterelor renale (10). Anatomopatologii timpului (Fahr) pun însă accentul pe tumefierea și proliferarea endoteliului capilar la originea ischemiei renale. În 1926 Kylin (cit. 11) confirmă faptul că hta și edemul sînt datorite unei alterări vasculare generalizate, de tip alergic vasoconstrictiv, la nivel capilar, idee sprijinită și de constatarea unei miocardite pasagere în gna (Gold, Zingg, Girard— cit 1, Bohn, Feldman-cit. 11) și a unui edem cerebral considerat de aceeași natură.

Ideea unei substanțe presoare produsă de rinichiul cu gna a fost intuită de Volhard și demonstrată de școala acestuia (Hessel-cit. 10, Marx-cit. 12).

Scanned with OKEN Scanner

Ulterior, Haynes, Dexter, Seibel şi Kalm, Skeggs şi Dekanski, între 1947—1954, au reuşit să găsească renina crescută în primele zile de gna, în sîngele venos renal. Cercetări mai noi nu găsesc însă arp crescută în gna (13). Numeroşi autori (cit. 5) pun în evidenţă anticorpi fixaţi pe endoteliul vascular, cu toate că leziunile vasculare renale sînt negate de alţi autori (14). Prin injectare subcutanată de renină 0,1—0,2 cm³, s-a pus în evidenţă o hipersensibilitate vasculară la renină, tradusă printr-o creştere iniţială, apoi o scădere a TA (Moeller-cit. 5).

Alt factor considerat responsabil de hta este expansiunea volemică plasmatică sau a spaţiului extracelular (fig. 1). Studiul volemiei cu albastru

	VP	DC	PCV	Dif. av O_2	P.U. vs	V	RP	FSR	R R
Gna	↑	↑		N	↑	↓	N	N ↑	↑ (af)
Gnc	↑	↑	↑		↑	↓	N ↓	N ↓	↑

Fig. 1. Modificări hemodinamice în gna şi gnc

VP = volumul plasmatic : DC = debit cardiac ; PCV = presiunea centrală venoasă ; Dif. av O_2 = diferenţa arteriovenoasă de oxigen ; PU vs = presiunea de umplere a ventriculului sting ; V = viscozitate ; RP = rezistenţă periferică ; FSR = flux sanghin renal; RR = rezistenţa renală.

Evans şi eritrocite marcate cu radiocrom au confirmat creşterea volemiei plasmatice în gna (Eisenberg, cit. 11). Expansiunea volemică nu este efectul unei insuficienţe cardiace produse de hta, ci este la originea acestei hta (15, 16, 17).

Schematic, modificările patogenice generatoare de hta şi edem în gna se înlănţuiesc astfel (3, 18) — fig. 2.

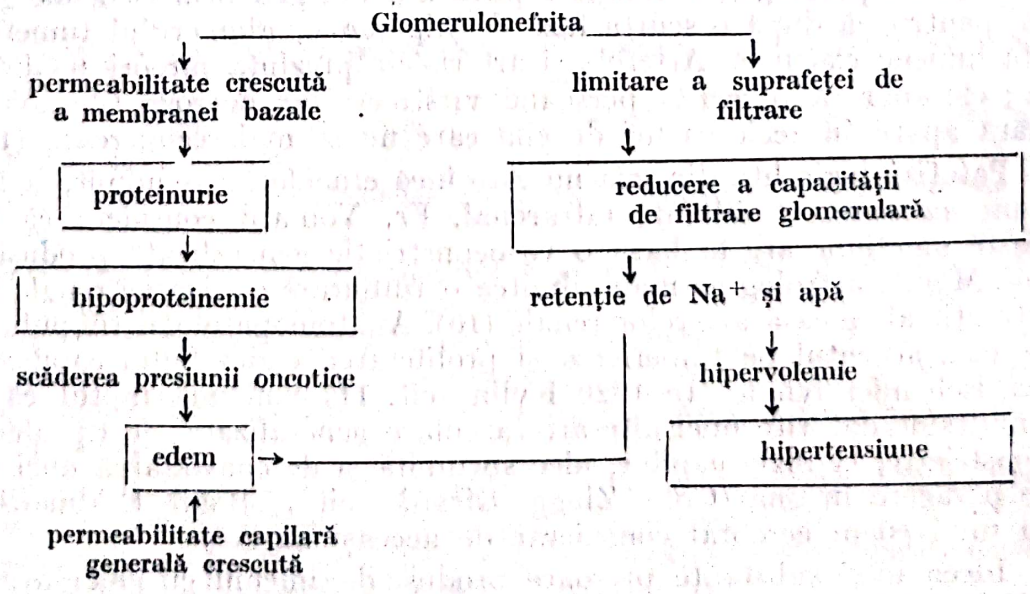


Fig. 2. Patogenia hta şi a edemului din glomerulonefrita ac. difuză.

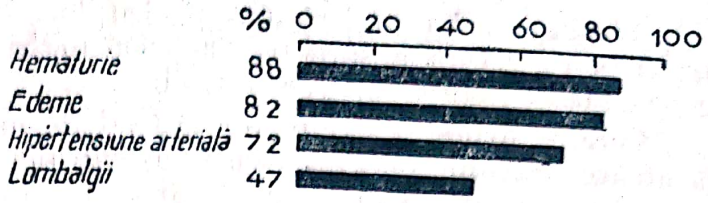


Fig. 3. Principalele semne clinice din glomerulonefrita ac. difuză, în ordinea frecvenței (după F. Reubi, 1963).

Aspecte clinice. În Clinica I Medicală, în intervalul 1.I.1968—30.XII.1973, s-au internat 40 de bolnavi cu gna la un total de 22748 internări (0,24%), din aceştia 14 bolnavi (0,06%) avînd o hipertensiune arterială. Raportată la totalul hta internate în acest interval (995 cazuri), incidența hta prin gna este de 1,4% și în raport cu boala de bază, de 26,2% (Cap VI—1, tabel 3). În raport cu principalele semne de boală din gna, hta se situează ca al treilea semn clinic, în ordinea frecvenței (fig. 3) (19).

Din ce în ce mai rar în prezent gna îmbracă un tablou clinic complet (3, 19, 20). Mai mult decît atît, există și stări postinfecțioase cu inflamații acute renale evidențiate numai prin hta, fără proteinurie (10). Din datele personale, cît și datele din literatură (4, 21, 22), rezultă frecvența relativ scăzută a hta în gna, ceea ce poate să decurgă din caracterul trecător al hta în cursul evoluției obișnuite a gna. Valorile TA sînt moderat crescute ; ascensiunea tensională apare înaintea proteinuriei și dispare înaintea acesteia (11, 16).

Insuficiența cardiacă nu mai face parte în prezent din tabloul clinic al gna decît rareori. Encefalopatia hipertensivă apare în 5—10% din cazuri (15, 23). Fundul de ochi este normal sau cu leziuni minime (15, 16).

Diagnostic. Diagnosticul de gna se impune la bolnavii tineri cu o infecție faringiană recentă, la care după un interval variabil de timp apar : proteinurie, hematurie, hipertensiune, edeme. Cilindruria (cilindri eritrocitari) este deosebit de importantă pentru diagnostic ; trebuie căutată în mod adecvat și cu perseverență (15 b). Proteinuria, investigată cu metode uzuale, nu depășește 3g‰. Exudatul faringian pentru streptococul betahemolitic, titrul ASLO, complementul seric și fibrinogenul (20, 24, 25), vor fi căutate repetat, ceea ce mărește șansa găsirii unor valori semnificative. Scăderea filtratului glomerular prin spasmul arteriolei aferente (26) și a fracției filtrate ating maximul între ziua a 20—30-a de boală (19).

Diagnosticul diferențial se face cu hta din glomerulonefrita cronică acutizată. La aceasta, valorile crescute ale TA sînt persistente și mai mari. Evoluția clinică și pbr clarifică problema. Glomerulonefrita hipertensivă lupică, rară, se distinge de gna poststreptococică prin febră, manifestări articulare și cutanate. Prezența fenomenului LE, un complement seric foarte scăzut și pbr permit diferențierea.

Gna a adultului și bătrînului, mult mai frecventă decît s-ar părea (27), creează dificultăți de diagnostic, mai ales cînd hta evoluează fără un sindrom urinar pronunțat. Diagnosticul se lămurește cu ajutorul anamnezei și urmăririi evoluției.

Evoluție, prognostic. 50—70% din totalul gna ale adultului se recuperează complet clinic (15 b). Nu este sigur cunoscut care sînt factorii care antrenează cronicizarea sau vindecarea (3, 28, 29).

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. La majoritatea pacienților, singura terapie necesară este restrîngerea severă a sării la 200—300 mg/zi. După reluarea diurezei, ingestia sării se crește progresiv (15 b—22).

Cura de foame și sete pe o durată de 3—5 zile ne-a dat rezultate satisfăcătoare, într-un timp mai scurt decît o dietă obișnuită, hiposodată (30); nu se recomandă bolnavilor cu gna și insuficiență renală acută. Asupra dietei sărace în proteine, părerile sînt împărțite (31, 32). Repaosul la pat și durata acestuia sînt mult controversate. De regulă el este de 1—2 luni, timp în care hta devine normală, iar proteinuria dispare sau se reduce. O prelungire peste acest interval a repaosului este inutilă și hta persistentă impune aplicarea de droguri diuretice și antihipertensive.

O problemă specială de tratament o pune gna cu insuficiență renală acută; în acest caz, pe lîngă dietă și medicația antihipertensivă se adaugă terapia cu heparină, medicația imunosupresivă și hemodializa (33, 34).

Glomerulonefrita cronică „difuză" (gnc) este o boală renală caracterizată prin modificări morfologice și funcționale indicînd atingerea de obicei primar-cronică și difuză a glomerulilor (15 c). Înainte de a discuta principalele aspecte ale hta din gnc este utilă o precizare a terminologiei, clasificărilor și conținutului acestora.

Majoritatea autorilor (1, 15 c, 23) clasifică gnc în două forme:

1. *glomerulonefrita secundară* unei etiologii cunoscute, de obicei infecției respiratorii superioară streptococică sau glomerulonefritei difuze acute poststreptococice (19,8% Bell, 10% Ellis — cit. 15 c) (glomerulonefrita cronică tip Ellis I).

2. *glomerulonefrita cronică primară*, în majoritatea cazurilor fără o etiologie decelabilă anamnestic (gnc tip Ellis II).

Spre deosebire de aceștia, Reubi (35) care clasifică și el în gnc primară și secundară, înțelege prin forma cronică primară o modalitate de evoluție îndelungată spre stabilizare sau vindecare. În gnc primară, astfel concepută, hta apare relativ rar (4 din 12 cazuri ale autorului).

În cele discutate mai jos vom avea în vedere următoarele concepte generale privitoare la gnc:

1. Tabloul clinic, ca și evoluția și prognosticul unei glomerulonefrite subacute sau cronice de tip primar sau secundar, nu comportă deosebiri fundamentale.

2 Substratul morfologic al glomerulonefritei cronice primare sau secundare nu prezintă delimitări nete (1).

3. Evoluția subacută sau cronică, atît în cazul gnc primare cît și secundare, trebuie privită ca o modalitate patogenică imună cantitativ — și mai puțin calitativ — deosebită de forma acută, similar cu glomerulonefrita experimentală Masugi. Pentru aceste considerente înțelegem să tratăm glomerulonefrita cronică (tip Ellis I și II) într-un mod unitar.

Scanned with OKEN Scanner

Anatomie patologică. Cu cît hta se instalează mai precoce în gnc, cu atît atrofia renală difuză este mai mare și mai rapidă. Din punct de vedere macroscopic rinichiul de gnc cu hta nu poate fi deosebit de rinichiul de nefroangioscleroză sau glomerulosclerozăă diabetică. Examenul microscopic al rinichiului în gnc are de rezolvat o problemă cheie și anume a stabili primatul leziunii glomerulare (1, 6). Semiluna epitelială tubularizată (6) cu evoluție intracapsulară și numeroasele sinechii capsulare cu reducerea pînă la dispariție a spațiului de filtrare, constituie marca histologică a acesteia. Tumefierea anselor glomerulare consecutiv producției de hialin și colagen a endoteliului duce la ischemizarea glomerulului, ceea ce ar constitui substratul morfologic pentru hta și uremie (1) (fig. 4).

În afara leziunilor glomerulare se acordă importanță leziunilor vasculare extraglomerulare din gnc care sînt considerate și ele factor generator de hta și agravarea evoluției, căci hipertrofia compensatoare nu poate apare în prezența leziunilor vasculare.

În glomerulonefrita subacută s-a descris hiperplazia ap jg atît în formele cu hta cît și cele fără hta (Sommers și Turgeon — cit. 14). Aceiași autori găsesc atrofia ap jg în formele de gnc cu hta malignă.

Fig. 4. Aspect comparativ al glomerulului în : A) pielonefrita cr., B) glomerulonefrita cr., C) nefroangioscleroză. (H. I. Briess, Schweiz. Med. Wschr., 100, 1352, 1970.)

Patogenie. În cadrul ipotezelor patogenice cu privire la cronicizarea gnc sau evoluția sa primar-cronică se discută : reinfecția streptococică, dezvoltarea autonomă intrinsecă renală a leziunilor și apariția leziunilor vasculare arteriolare renale (15 c, 16).

Hta din gnc este atribuită de școala lui Volhard (5, 10) ischemiei glomerulului, cu condiția ca un număr mare de glomeruli să fie ischemiați. Explicația teleologică a lui Fishberg că hta este consecința distrucției progresive a parenchimului renal, pentru păstrarea irigației renale nu poate fi admisă.

Încercarea de a corela apariția hta cu scăderea prostaglandinelor renale sau creșterea secreției de renină par plauzibile, dar valorile lor nu au fost găsite modificate la om (10,36, 37). Modificările funcției renale în gnc : scăderea filtratului glomerular și a fracției filtrate nu au putut fi corelate

Scanned with OKEN Scanner

cu hta ; atît cazurile evoluînd cu hta, cît și cele care evoluează fără hta au aceleași modificări ale funcției renale (van Slyke — cit. 10, 10, 14). Totuși Boeminghaus arată că valorile tensionale la care clearance-ul de inulină este în mod egal alterat în gnc și hta esențială, sînt mai mici în prima afecțiune (38).

Unele modificări hemodinamice întîlnite la bolnavii cu hta glomerulonefritică (10, 15 b, 36, 39) arată că este posibil ca la originea hta din gnc să stea — cel puțin la început — bilanțul pozitiv hidric și sodat, cu o scădere a capacitanței patului venos central, ceea ce duce la creșterea presiunii de umplere venoasă și creșterea dc (minut-volumul).

În fixarea hta în stadiul cronic, Holtz (cit. 5) incriminează în clinica umană, ca și în experiment, noradrenalina.

Aspecte clinice. În tabelul nr. 3, cap. VI—1 (Pielonefrita cr.) prezentăm, după o statistică personală, frecvența hta din gnc în raport cu boala de bază și cu totalul hta secundare în intervalul 1968—1973, frecvență care este de 49,7% și respectiv 7,9%.

Un mare număr de bolnavi cu gnc nu pot să identifice în trecutul lor o faringită acută sau un episod renal acut (din 108 bolnavi numai 16 în statistica lui Relman și 18,1% în statistica lui Bell (cit. 15 c). Acest fapt este de mare utilitate diagnostică mai ales cînd hta evoluează solitar. În tabelul nr. 3 redăm pe seria personală de hta din gnc incidența anamnezei etiologice pozitive (gnc secundare) și a insuficienței renale cronice la prima consultație :

Tabel 1

Incidența glomerulonefritei cr. secundare (tip Ellis I), incidența insuficienței renale cronice la prima consultație în glomerulonefrita cronică

Total gnc	Total abs	hta %	Hta prin abs	gnc sec. %	Hta prin abs	gnc pr. %	Hta cu abs	IRC %
143	76	49,7	13	17,1	63	82,9	36	47,3

Examenul fizic poate aduce alături de hta edeme și mult mai rar hematurie (32%—20). Semnele insuficienței renale pot fi prezente chiar de la prima internare (47,3% pe statistica noastră).

Hta se întîlnește frecvent în gnc :

Bell	84%
Barnes Hosp. (cit. 14)	72%
Brod I.	60%.

Truniger (21) atrage atenția asupra incidenței mai scăzute a hta în gnc, decît s-ar putea crede în general. În stadiul terminal, hta însă nu lipsește practic niciodată. Totuși, hta din gnc nu se poate corela cu greutatea totală a masei renale, mai ales în formele cu sindrom nefrotic.

Hta din gnc poate avea orice grad de severitate, după cum boala de bază are o alură benignă sau severă. Uneori ea poate îmbrăca și aspectul

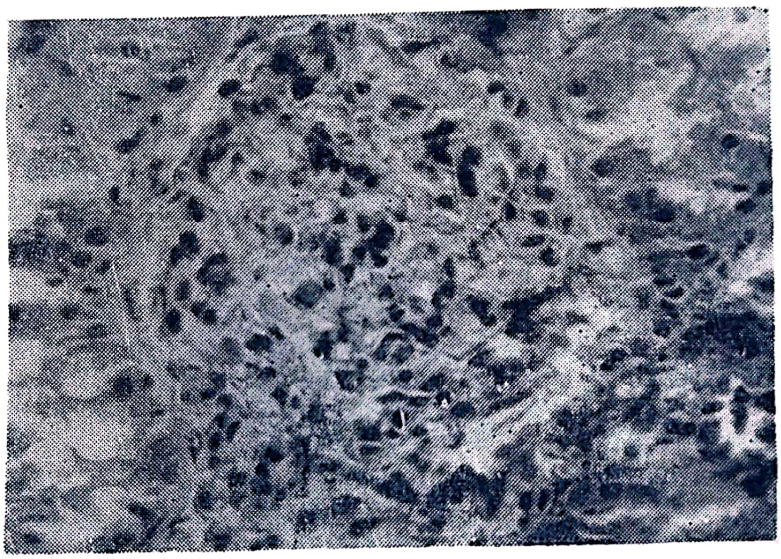


Fig. 5. Bolnava G. Elena, glomerulonefrită cr. monosimptomatică hipertensivă ; puncție biopsie renală : glomerulită membrano-proliferativă, sinechii capsulare, înfiltrat leucocitar în glomerul.

Scanned with OKEN Scanner

de hta malignă, iar examenul histopatologic renal relevă leziuni de necroză arteriolară pe lîngă leziunile glomerulare (1, 16). Formula tensională arată de obicei o hta predominent diastolică, iar valorile tensionale sînt fixe. Totuși, uneori, am observat și hta glomerulonefritice cu caracter oscilant, mai ales în primul an de evoluție (Möller — cit. 20). După fiecare puseu de acutizare TA crește și acestea sînt momentele în care reluarea investigațiilor etiologice poate revela mai bine etiologia.

La unii bolnavi prezența gnc se manifestă prin hta evoluînd solitar, ceea ce pune dificile probleme de diagnostic.

Constatarea unui titru ASLO crescut la un număr de hta „esențiale" juvenile (64% peste 300 UT — 39), ca și numărul crescut (70%) de uremii prezentate la hemodializă care biopsic s-au dovedit a avea la origine glomerulonefrite ignorate (20 a) au atras atenția asupra posibilității ca un număr de hta aparent primare să aibă la origine o glomerulonefrită. În adevăr, pbr efectuată sistematic la asemenea pacienți aduce la iveală surprinzătoarea constatare a unei glomerulonefrite la originea a numeroase hta juvenile sau esențiale. Astfel, la 100 pbr, indicînd o glomerulonefrită acută sau cronică, Salzmann găsește o hta solitară sau cu semne indicative minime ale unei suferințe renale, în 27% din cazuri (20 *a*, 1974). Anterior, Arnold (20) comunicase existența unor hta reziduale postinfecțioase în afara sau în cadrul etiologiei streptococice. Și alți autori găsesc accidental hta solitară postglomerulonefritică (7,40). Elementele care atrag atenția asupra etiologiei glomerulonefritice într-o hta solitară sînt în afara unui titru ASLO crescut (41, 42): hiperuricemia, creatininemia crescută, proteinuria, sau hematuria în cantități reduse. Concluzia practică este că în screening-ul de investigații etiologice în hta, mai ales juvenilă, titrul ASLO și fibrinogenul trebuie incluse ca metode de rutină. Efectuarea pbr în aceste împrejurări poate dezvălui, nu rareori, o etiologie glomerulonefritică a hta. Pe seria personală din hta secundare pbr a scos în evidență 5 hta evoluînd solitar, de origină glomerulonefritică.

Din acestea 3 s-au manifestat în primul și al doilea trimestru de sarcină (43). Redăm f. o.nr. 52271 a bolnavei G. Elena. Pacienta, în vîrstă de 15 ani se consultă pentru depistarea unei hta de 160/110 mmHg cu ocazia unui epistaxis rebel. Sumare de urină, cler concentrația maximă Volhard normale, Titrul ASLO 250 UT, complementul seric între 50—70., $UC'H_{50}$ (repetat). Celule lupice absente. Fundul de ochi de gr. I, ecg, radioscopia toracică normale. Neagă anginele sau glomerulonefrita acută in copilărie. Punctia biopsie renală (fig. 5) arată leziuni de glomerulonefrită proliferativă și sclerozantă.

Diagnosticul pozitiv și diferențial. Dacă anamneza sugerează că la originea hta poate fi vorba de o glomerulonefrită, prima problemă este a demonstra cu ajutorul investigațiilor prezența acesteia. A doua problemă este a stabili dacă între gnc și hta există o legătură cauzală. Pînă în prezent nu se cunoaște un test care să arate acest lucru, această relație stabilindu-se indirect prin corelațiile între hta și datele anamnestice clinice și de laborator (17).

Investigațiile de laborator se axează pe cercetarea sindromului urinar, principalul semn fiind proteinuria, adesea descoperită întîmplător. Sedimentul urinar arată hematurie, cilindri hialini și granuloși. Cilindrii grăsoși însoțesc o proteinurie mare, cilindrii largi granulohialini apar în gnc înso-

Scanned with OKEN Scanner

ţită de uremie. Cu ajutorul acestor metode simple de investigaţie putem exclude în absenţa proteinuriei, în prezenţa unei concentraţii urinare mai mare de 1 020 şi a unui sediment urinar normal o glomerulonefrită cronică difuză (15 c). Explorarea proteinuriei cu ajutorul electroforezei şi imunoelectroforezei, studiul complementului seric şi al clearance-lor de creatinină şi PAH (fracţia filtrată) în dinamică ne permit a face aprecieri diagnostice şi de evoluţie. Într-un procent relativ restrîns (15,6% pe o serie proprie de 32 bolnavi) titrul ASLO este crescut peste 300 UT ceea ce indică etiologia streptococică a afecţiunii sau cel puţin a ultimului puseu de acutizare (tabel 2) (25).

Tabel 2

Titrul ASLO şi complementul seric în glomerulonefrita difuză ac. şi cr.

Diagnostic	Nr. bolnavi exploraţi	ASLO 330 UT		C'H50 70 U	
		nr. boln.	%	nr. boln.	%
Gn ac. dif.	23	10	43,4	19	82,6
Gn cr. dif.	32	5	15,6	17	53,1

Puncţia biopsie renală rămîne suverană în diagnosticul de glomerulonefrită şi hta de natură glomerulonefritică (43) cu condiţia ca leziunile renale să nu fie prea avansate şi ca numărul de glomeruli să fie suficienţi (8—10).

Examenul fundului de ochi, ecg şi radioscopia toracică permit a face aprecierea prognostică şi stabilirea gradului de severitate al hta respective. În concluzie, diagnosticul de hta prin gnc se pune în următoarele circumstanţe:

anamneză pozitivă pentru infecţia streptococică

titrul ASLO crescut, fibrinogen crescut

complement seric scăzut, mai ales fracţiunea a 3-a a complementului (44).

proteinurie precedînd sau însoţind hta, sediment urinar patologic.

explorare funcţională renală indicînd un filtrat glomerular şi fracţie filtrată scăzute

puncţia biopsie renală cu leziuni de glomerulonefrită cronică.

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele categorii de hta: — *o hta esenţială* apărută la un fost bolnav de glomerulonefrită (35) trebuie stabilit dacă hta este secundară gnc sau evoluează doar în paralel cu o gnc vindecată sau în curs de vindecare. Chiar dacă sindromul urinar este absent sau neconcludent şi explorarea funcţională renală normală, cauza glomerulonefritică nu poate fi înlăturată fără efectuarea puncţiei biopsie renală (7). Constatarea unor leziuni glomerulare minime sau absenţa lor ne îndreptăţeşte a opinia pentru o hta esenţială la un fost bolnav de glomerulonefrită.

Nefroangioscleroza benignă sau malignă; un trecut de suferinţă renală (gna) afirmat de bolnav sau prezenţa proteinuriei precedînd hta infirmă de obicei nefroangioscleroza. La examenul fizic şi starea prezentă suferinţa

vasculară este preponderentă în nefroangioscleroză, în timp ce în gnc predomină sau se asociază sindromul hidropigen, uremic sau ambele.

Diferențierea de hta prin *pielonefrită* se face pe baza următoarelor criterii : în pnc primară hta este de obicei multă vreme neînsoțită de uremie iar în pnc secundară (obstructivă) deseori insuficiența renală evoluează fără hta. Atingerea celor 2 rinichi în pnc este asimetrică. Bacteriuria semnificativă (proteinuria și leucocituria cu cilindri leucocitari conferă hta argumente în favoarea originii sale pielonefritice.

Foarte greu este uneori a distinge între o hta prin gnc streptococică de o hta în cursul unei colagenoze cum ar fi *PAN* sau mai ales *LED*. Biopsia cutaneo-musculară în PAN, prezența fenomenului LE, a modificărilor de nefropatie lupică sau periarteritică la puncția biopsie renală ne ajută a face diferențierea

O altă entitate cu care trebuie făcut diagnosticul diferențial este *arteriolita renală primitivă* (Hamburger — cit. 45) prin care sînt desemnate o serie de proteinurii solitare însoțite deseori de hta, apărute la tînăr și la care pbr prezintă leziuni arteriolare renale pe primul plan. Prognosticul este favorabil.

Evoluție și prognostic. Adesea este imposibil de a face un prognostic vital exact în hta din gnc datorită importantei capacități de regenerare a rinichiului. De cele mai multe ori însă o hta severă în cursul unei gnc imprimă bolii de bază un prognostic sever și o evoluție accelerată. Răspunsul la terapia imunosupresivă este ineficient (46). În glomerulonefrita subacută evoluția este de 6 luni pînă la 2 ani. În gnc hipertensivă fie că este vorba de tipul I sau II evoluția este în majoritatea cazurilor de 10 ani (15 c). Dacă într-o gnc care evolua numai cu proteinurie și cilindrurie apare hta, vindecarea sau remisiunea completă nu mai poate avea loc. Capacitatea de muncă este păstrată dacă proteinuria nu depășește 3 g pe zi și hta este moderată sau bine stabilită de medicație.

Tratament. Tratamentul vizează boala de bază și hta secundară acesteia, cu ajutorul medicației antihipertensive.

Alimentația trebuie să evite unele restricții inutile cum ar fi restrîngerea sau interzicerea proteinelor cîtă vreme nu există o retenție azotată (15 c, 22, 30, 47). Sarea nu va fi scoasă din alimentație decît în prezența insuficienței cardiace sau a edemelor mari. În caz de hta fără edeme, sarea va fi permisă în alimentație în cantități moderate, concomitent cu un diuretic. Bolnavul cu hta glomerulonefritică va fi reținut la pat numai în caz de afecțiuni intercurente, episoade hematurice și pusee hipertensive care scapă controlului medicamentos.

Medicația antihipertensivă utilizată în tratamentul hta prin gnc este selecționată în așa fel încît să se utilizeze drogurile care nu au un efect diminuat asupra funcției renale sau dimpotrivă au influențe favorabile asupra acesteia. Pentru detalii asupra tratamentului antihipertensiv și diuretic vezi capitolul VI—11.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

2. Glomerulonefrite

1 Zollinger H. O.: *Niere und ableitende Wege*, în Spezielle pathologische Anatomie von Dörr și Uhlinger Bd. 3, Edit. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1966, p. 318.

2 Harrison's Principles of Internal Medicine, Mc Graw-Hill, Book Comp., 1971, p. 1 408.

3 Gekle D.: *Akute diffuse Glomerulonephritis*; Med. Klin., 69: 121, 1974.

4 Zosin C., Georgescu L., Beregi E., Mănescu N., Sabo I., Schwartzkopf A., Gluhovschi G., Zosin I.: *Diagnosticul glomerulonefritei acute — studiu anatomo-clinic*; Med. int., Buc., XXIV: 837, 1972.

5 Wollheim E.: în Handbuch der Inneren Medizin (von Bergmann) IX Band (Hypertonie), Edit. Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1960, p. 612.

6 Heptinstall R. H.: Pathology of the kidney. Little, Brown, Boston 1966 p. 235, 287.

7 Barbu N., Străin R., Schwartzkopf A.: *La glomérulonéphrite diffuse aigue sans syndrome urinaire*; Praxis, 62: 1609, 1973.

8 Parrish A. E., Kramer N. C.. Hutch F. E., Watt M. F., Howe J. S.: *The relation between glomerular function and histology in acute glomerulonephritis*; J. Lab. Clin. Med., 58: 197, 1961.

9 Jennings R. B., Earle D. P.: *Poststreptococal glomerulonephritis. Histopathologic and clinical studies of the acute subsiding acute and early chronic latent phases*; J. Clin. Invest. 40: 1525, 1961.

10 Volhard Fr.: Bolile de rinichi și hipertensiunea arterială. Ed. stat. lit. med., Buc., 1948, p. 53, 119.

11 Pickering G.: High blood pressure. J. A. Churchill Ltd. London 1968, p. 474.

12 Schütterle G.: *Renale Hypertonie*; Münch. Med. Wschr., 112: 2129, 1970.

13 Sarre H.: *Fr. Volhard's Hypertonielehre aus heutiger Sicht.* în: Actuelle Hypertonieprobleme. Fr. Volhard Gedächnistagung, 1972. Herausgeg. von. H. Losse und R. Kienitz, p. 64.

14 Brest A. N., Moyer J. H.: Cardiovascular Disorders. F. A. Davis comp. Philadelphia, 1968, p. 956.

15 a Peters J. H.: *Pathogenesis of glomerulonephritis* in: Diseases of the kidney by Strauss M. B., Welt L. G., Edit. Little, Brown Comp., Boston, 1963, p. 233.

15 b Schwartz W. B., Kassirer J. P.: *Clinical aspects of acute glomerulonephritis* in: Diseases of the kidney Strauss M. B., Welt L. G., Edit. Little, Brown Comp., Boston, 1963, p. 268.

15 c Relman A. S.: *Clinical aspects of chronic glomerulonephritis*; în: Strauss M. B., Welt L. G.: Diseases of the kidney. Edit. Little, Brown — Philad. Boston, 1963, p. 320.

16 Fishberg A. M.: Hypertension and nephritis. Edit. Baillière, Tindall and Cox, London, 1954 p. 599.

17 Cottier P.: *Die nephrogenen Hypertonie*; Therap. Umschau, 29: 354, 1972

18 Talașman P.: *Probleme actuale ale glomerulopatiilor streptococice*, Rev. Med. Chir., LXXIV: 235, 1970.

19 Reubi F.: *Die akute Glomerulonephritis*; Schweiz. Med. Wschr., 89: 513, 1959.

20 Arnold O. H., Bock K. D.: *Zur Frage einer postnephritischen Hypertonie*; Dtsch. Med. Wschr., 83: 711, 1958.

20 a Salzmann E., Sudarman A., Moeller J.: *Simptomarme Glomerulonephritiden*; Med. Klin. 69: 135, 1974.

21 Truniger B.: *Niere und Hypertonie*; Praxis, 63: 579, 1974.

22 Țonea Tr.. Guță A., Cuvin M.: Glomerulonefrita acută. Ed. med., Buc., 1957., p. 164, 235.

46 Alwall N., Haldorson T., Kjellstrand C. M. ş. a.: *On corticosteroid and azathioprine treatment of glomerular renal diseases. A study of 90 cases, treated 1964—1969*; Acta Med. Scand., 92: 455, 1972.
47 Ursea N.: Cum tratăm glomerulonefritele. Ed. medicală, Buc., 1969, p. 194.

3. COLAGENOZE

Paula Niculescu

În cadrul acestui capitol vor fi discutate trei din colagenozele majore și anume: periarterita nodoasă, lupusul eritematos diseminat și sclerodermia, în cursul cărora hipertensiunea este întîlnită mai frecvent.

Periarterita nodoasă

Boală relativ frecventă în ultima vreme, periarterita nodoasă (pan) se însoțește de hta într-un procent care oscilează între 50% (1) și maxim 80—100% (Hurschman — cit. 2); după o statistică rezultată din trecerea în revistă a unor publicații în problemă, cifra ar fi de 63% (Harris și col. — cit. 3).

Morfopatologie. Substratul anatomopatologic al afecțiunii este leziunea vasculară a arterelor medii și arteriolelor, constînd în necroza fibrinoidă a musculare, urmată de infiltrat adventițial, proliferare endotelială, mergînd în vasele mici pînă la tromboză (4, 5). Rinichiul participă la suferința organismului într-un procent de 75—80% (Allen, Gruber — cit. 6). Leziunea renală îmbracă două tipuri anatomo-clinice (Davson — cit. 4, 6): — tipul vascular în care sînt interesate vasele arciforme și interlobulare, la nivelul cărora leziunea produce pe lîngă tromboză cu infarcte corticale și dilatații anevrismale (Flemming și Stern, Mac Clure și Westcott — cit. 2, 7); — tipul glomerular: glomerulită necrozantă și proliferativă.

Patofiziologie. Mecanismul de producere a hta în pan este încă subiect de discuție. Boala este o suferință vasculară generalizată cu importantă participare a vaselor renale; procesul de ischemie renală este multiplu: prin obstrucția arterială cu infarcte corticale consecutive, prin transformarea anevrismală a arterelor medii la joncțiunea corticomedulară și prin leziunile glomerulare. În literatură se mai citează și hematoamele peri-renale produse prin ruptura microanevrismelor renale (2). Alți autori consideră că hta se datorește leziunilor vasculare generalizate ale întregului organism (Kernohan J. W. — cit. 3, 9). S-a pus problema dacă periarterita nodoasă este cauza sau consecința hta (1). Afirmația că hta ar fi responsabilă de manifestările vasculare din pan nu este valabilă pentru că există și periarterită fără hta. Un studiu al lui Rose și Spencer (8) arată că în cazurile de periarterită care evoluează cu hta, aceasta apare după sau odată cu instalarea leziunilor vasculare.

Scanned with OKEN Scanner

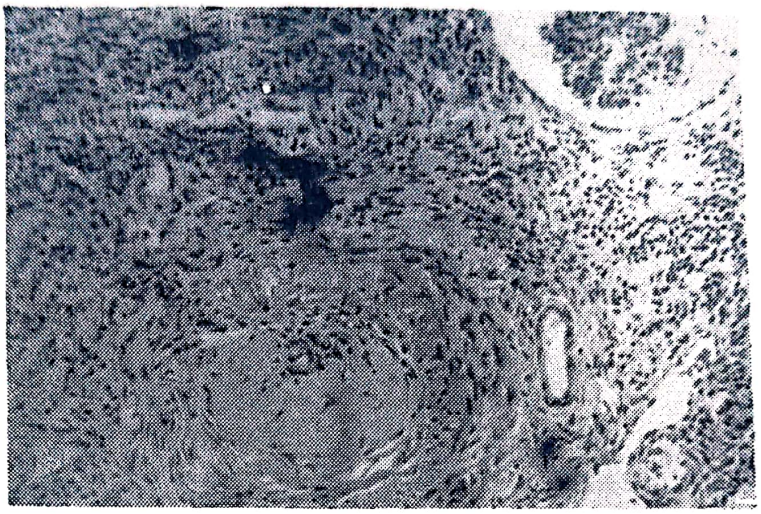


Fig. 1a. Bolnavul B. Dumitru, periarterită nodoasă, puncție biopsie renală : arteriolă renală obstruată (faza de vindecare).

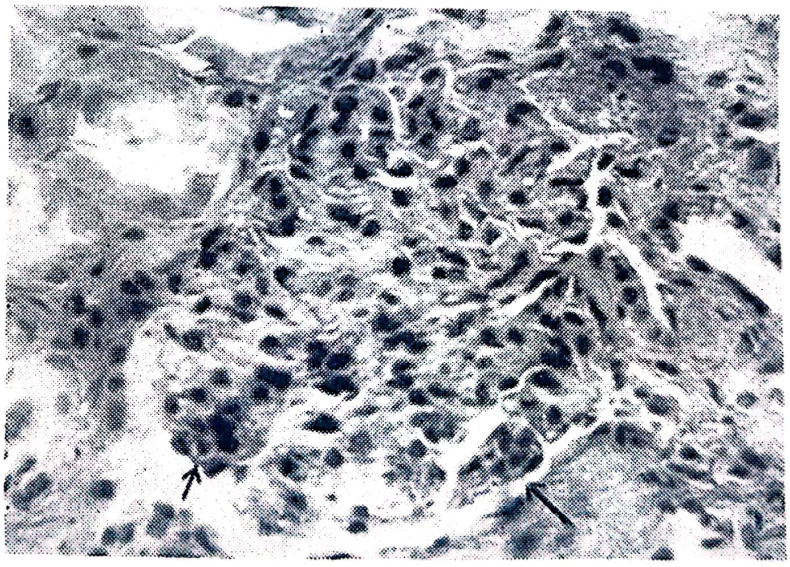


Fig. 1b. Același bolnav : glomerulită segmentară proliferativă ; întinsă sinechie capsulară.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte clinice. Forma vasculară evoluează clinic cu hematurie microscopică constantă și hta cu alură malignă. Tipul glomerular se deosebește de o glomerulonefrită obișnuită prin evoluția cu febră, manifestări articulare și neurologice (4). Indiferent de forma anatomo-clinică, febra însoțește constant puseele de acutizare.

Diagnosticul de pan la originea unei hta se pune în discuție atunci cînd pacientul, de vîrstă medie, în majoritatea cazurilor de sex masculin (raport 5 : 1 bărbați față de femei) prezintă o simptomatologie polimorfă în care hta severă și febra sînt principalele modificări obiective. Investigațiile paraclinice arată eozinofilie (în special la bolnavii cu atingere pulmonară — 3), VSH mai mare ca 100 mm/lh, hipergama — și hiperalfaglobulinemie, sediment urinar telescopat (4). Diagnosticul va fi obiectivat cu ajutorul biopsiei musculare (fragment cubic cu latura de circa 1 cm, excizat dintr-o zonă musculară dureroasă). Puncția biopsie renală este utilă în formele cu glomerulonefrită periarteritică și mai ales dacă fragmentul reușește să includă și o arteriolă (fig. 1 a și b, bolnavul B. Dumitru, f.o. 50—169). Arteriografia renală pune în evidență anevrisme distale localizate pe arterele arciforme și interlobulare (7, 10).

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele forme de hta :

1. hta malignă de orice altă etiologie. Leziunea de necroză fibrinoidă vasculară nu se însoțește de reacție inflamatorie perivasculară decît în pan. Diagnosticul clinic poate fi greu dacă în prezența unei hta maligne nu ne gîndim în mod expres și la o periarterită nodoasă.

2. hta renovasculară prin displazie fibromusculară de arteră renală. Interesează mai ales sexul feminin și sediul anevrismului este pe arterele principale și segmentare renale.

3. panangeita medicamentoasă (arterita granulomatoasă, granulomatoza alergică) ; evoluează cu febră, eozinofilie, mult mai rar cu hta, niciodată cu neuropatie, are o evoluție mai scurtă (Zeekin — cit. 1).

Evoluția hta din pan se face în pusee deseori însoțite de creșteri ale azotemiei (6). În forma vasculară aspectul evolutiv malign apare încă de la începutul bolii. Durata evoluției este variabilă. I. Brod (4) citează un caz cu o evoluție de 9 ani și Gruber (cit. 6) un altul, cu o evoluție de 4 ani. Se pare că terapia cortizonică are meritul necontestat de a prelungi viața bolnavilor cu pan, căreia îi schimbă prognosticul. Sarre (cit. 6) și Siegenthaler (11) insistă asupra frecvenței cu care apar creșterile tensionale în cursul terapiei cortizonice la bolnavi care anterior evoluaseră fără hta sau cu hta moderată, ceea ce se explică prin faptul că steroizii accelerează cicatrizarea leziunilor renale. De aceea Pickering (12) consideră că numai o corticoterapie precoce oferă șanse de succes durabil, fără complicația hta.

Lupusul eritematos diseminat

Frecvența hta în lupusul eritematos diseminat (led) este mai mică decît în pan : 14—32% în statistica lui Harvey și col. (cit. 4), 40% (13), 50% (14).

Pe 8 cazuri personale cu led confirmate anatomopatologic prin pbr am găsit hta în 5 cazuri din care 3 cu insuficiență renală cronică și o vechime a

bolii între 3—5 ani. Numai unul din bolnavi primise un tratament cronic cu prednison.

Leziunea renală din led cuprinde modificări glomerulare, tubulointerstiţiale şi mai puţin vasculare. Caracteristicile leziunii glomerulare sînt necroza fibrinoidă parcelară, corpii hematoxilinici, trombii hialini intraluminali, ansa de sîrmă, în stadiul acut; proliferare epitelială (semilune), proliferări şi scleroză interstiţială cu modificări tubulare în stadiile tardive. Cînd modificărilor glomerulare li se adaugă şi modificări tubulointerstiţiale, leziunea glomerulitică devine glomerulonefritică (13). Modificările vasculare proprii led sînt rare şi similare cu cele din periarterită sau sclerodermie (3, 5). Led, boală alergică generalizată, este efectul unei autoimunizări. Se presupune că autoanticorpii formaţi contra elementelor corticalei renale şi principalului său component — glomerulul — se depun în grămezi pe versantul extern al membranei bazale constituind substratul imunochimic al leziunilor. Mecanismul de producere al hta în nefropatia lupică ar fi similar celui din glomerulonefrita acută şi cronică obişnuită.

Corelarea morfologiei renale cu hta pe cele 5 observaţii proprii de led cu hta arată că în toate cazurile au existat leziuni proliferative epiteliale glomerulare şi scleroză tubulointerstiţială; dimpotrivă, la cei fără hta, leziunea era parcelară incipientă, cu trombi hialini, necroză fibrinoidă. Constatarea concordă cu datele din literatură (5, 12).

Diagnosticul de hta prin nefropatie lupică se pune prin integrarea semnelor de atingere renală (care nu au clinic nimic specific) în tabloul bolii de bază (13). Apariţia unei glomerulonefrite la un pacient de vîrstă tînără, de sex feminin, concomitent cu febră, modificări tegumentare şi articulare tumefacţii ganglionare, exudat pleuro-pericardic, pune în discuţie etiologia lupică a hta. Prezenţa celulelor lupice (fenomenul LE) în sîngele periferic sau punctatul sternal, anticorpii antinucleari (Holborow — cit. 1), modificările hemogramei (leucopenie şi trombocitopenie, concomitent cu un complement seric scăzut), constituie principalele elemente biologice ale diagnosticului. Fracţiunea a 4-a (beta 1E) a complementului este mult mai scăzută decît fracţiunea a 3-a, ceea ce ajută la diagnosticul diferenţial cu glomerulonefrita subacută şi cronică poststreptococică (16). Puncţia biopsie renală, cu leziunile care luate în ansamblu sînt caracteristice pentru led (13, 16, 17) este mijlocul principal de lămurire a diagnosticului.

Diagnosticul diferenţial se face cu hta din pan, sclerodermie şi dermatomiozită, cu glomerulonefrita acută, subacută şi cronică poststreptococică.

Prognosticul hta lupice este sever, supravieţuirea medie fiind de 3—7 ani. Şi aici corticoterapia creşte longevitatea dar în acelaşi timp măreşte incidenţa hta (Crosnier — cit. 2).

Sclerodermia

Este mai frecventă la femei între 30—50 ani şi îmbracă două forme: acrocscleroza (cu fenomen Raynaud) şi forma difuză cu manifestări mai ales sistemice, viscerale. Rinichiul este interesat în ambele forme.

Hta este prezentă în sclerodermia cu atingere renală într-un procent de circa 25%. Se însoţeşte de proteinurie, hematurie şi insuficienţă renală. În cadrul sclerodermiei, hta se instalează spre sfîrşitul perioadei evoluţiei

Scanned with OKEN Scanner

și prezintă manifestări severe. Sclerodermia renală prezintă o componentă vasculară foarte importantă (18). Arteriolele și vasele medii au o îngroșare a intimei caracteristică, mucinoasă sau fin colagenică cu nuclei aranjați concentric. Necroza fibrinoidă a glomerulului începe la hil ca o consecință a suferinței arteriolei aferente. Asemănarea leziunilor vasculare din sclerodermie cu leziunile din hta malignă esențială este frapantă. În timp ce în hta malignă esențială predomină atrofia tubulară, în sclerodermie predomină însă infarctul renal cortical (3).

Și în sclerodermie ca și în pan se pune întrebarea dacă leziunea vasculară este consecința sau cauza hta. Afirmația hta la originea leziunilor vasculare nu poate fi susținută deoarece cazuri urmărite de la începutul evoluției bolii arată că hta s-a instalat secundar leziunilor vasculoglomerulare. Chiar și în forme cu hta moderată sau ușoară leziunile vasculoglomerulare sînt aceleași ca în forma cu hta malignă (Bevans M., Fenell — cit. 3, 19).

Hipertensiunea arterială malignă din sclerodemie precedă cu cîteva zile sau săptămîni instalarea unei insuficiențe renale rapid progresive și reversibile. Această complicație survine de obicei la pacienți suferind de sclerodermie de mai puțin de 4 ani (Rodnan G. P. — cit. 20) și antrenează moartea într-un interval de 6 luni (Medsger T. A. — cit. 20).

BIBLIOGRAFIE

3. Colagenoze

1 Wollheim E. în: Handbuch der Inneren Medizin (von Bergmann) Bd IX, fünfter Teil (Hypertonie). Edit. Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1960, p. 621.
2 Ursea N., Ionescu Tîrgoviște C.: Hta de origine renală. Ed. Med. Buc., 1971, p. 138.
3 Heptinstall R. H.: Pathology of the kidney. Little Brown, Boston, 1966, p. 507, 535.
4 Brod I.: Die Nieren. Veb Volk und Gesundheit Verlag, Berlin, 1963, p. 797.
5 Zollinger H. O.: *Niere und ableitende Wege*, în: Spezielle pathologische Anatomie von Doerr und Ühlinger Bd 3, Edit. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1966, p. 619 629, 634.
6 Reubi F.: Nephrologie clinique, Ed. Masson, 1963, p 756.
7 Capps J. H., Klein R. K.: *Polyarteritis nodosa as a cause of perirenal and retroperitoneal haemorrhage*; Radiology, 94: 143, 1970.
8 Rose G. A., Spencer H.: *Polyarteritis nodosa*; Quart. J. Med., 26: 43, 1957.
9 Fishberg A. M.: Hypertension and Nephritis. 1954, Edit. Baillière, Tindall and Cox. Londra.
10 Schmidt H. E., Ludin H.: *Angiographischer Nachweis der Panarteriitis Nodosa*; Schweiz. Med. Wschr., 99: 1844, 1969.
11 Siegenthaler W., Isler U: *Klinische und pathologische anatomische Beobachtungen bei einem Fall von Periarteriitis Nodosa*; Schweiz Med. Wschr.. 86: 355, 1956.
12 Pickering G.: High Blood Pressure. Sec. Ed. J. A. Churchill, Ltd. London, 1968, p. 524.
13 Mănescu N.: Nefropatia lupică. Teză de doctorat, Timișoara, 1970, p. 15.
14 Niculescu P., Dobrescu G.: *Confruntări anatomo-clinice în nefropatia lupică*. Comunicare U.S.S.M., Secția medicină internă, Iași, 26 iunie 1973.

Scanned with OKEN Scanner

și prezintă manifestări severe. Sclerodermia renală prezintă o componentă vasculară foarte importantă (18). Arteriolele și vasele medii au o îngroșare a intimei caracteristică, mucinoasă sau fin colagenică cu nuclei aranjați concentric. Necroza fibrinoidă a glomerulului începe la hil ca o consecință a suferinței arteriolei aferente. Asemănarea leziunilor vasculare din sclerodermie cu leziunile din hta malignă esențială este frapantă. În timp ce în hta malignă esențială predomină atrofia tubulară, în sclerodermie predomină însă infarctul renal cortical (3).

Și în sclerodermie ca și în pan se pune întrebarea dacă leziunea vasculară este consecința sau cauza hta. Afirmația hta la originea leziunilor vasculare nu poate fi susținută deoarece cazuri urmărite de la începutul evoluției bolii arată că hta s-a instalat secundar leziunilor vasculoglomerulare. Chiar și în forme cu hta moderată sau ușoară leziunile vasculoglomerulare sînt aceleași ca în forma cu hta malignă (Bevans M., Fenell — cit. 3, 19).

Hipertensiunea arterială malignă din sclerodemie precedă cu cîteva zile sau săptămîni instalarea unei insuficiențe renale rapid progresive și reversibile. Această complicație survine de obicei la pacienți suferind de sclerodermie de mai puțin de 4 ani (Rodnan G. P. — cit. 20) și antrenează moartea într-un interval de 6 luni (Medsger T. A. — cit. 20).

BIBLIOGRAFIE

3. Colagenoze

1 Wollheim E. în: Handbuch der Inneren Medizin (von Bergmann) Bd IX, fünfter Teil (Hypertonie). Edit. Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1960, p. 621.

2 Ursea N., Ionescu Tîrgoviște C.: Hta de origine renală. Ed. Med. Buc., 1971, p. 138.

3 Heptinstall R. H.: Pathology of the kidney. Little Brown, Boston, 1966, p. 507, 535.

4 Brod I.: Die Nieren. Veb Volk und Gesundheit Verlag, Berlin, 1963, p. 797.

5 Zollinger H. O.: *Niere und ableitende Wege*, în: Spezielle pathologische Anatomie von Doerr und Uhlinger Bd 3, Edit. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1966, p. 619 629, 634.

6 Reubi F.: Nephrologie clinique, Ed. Masson, 1963, p 756.

7 Capps J. H., Klein R. K.: *Polyarteritis nodosa as a cause of perirenal and retroperitoneal haemorrhage*; Radiology, 94: 143, 1970.

8 Rose G. A., Spencer H.: *Polyarteritis nodosa*; Quart. J. Med., 26: 43, 1957.

9 Fishberg A. M.: Hypertension and Nephritis. 1954, Edit. Baillière, Tindall and Cox. Londra.

10 Schmidt H. E., Ludin H.: *Angiographischer Nachweis der Panarteriitis Nodosa*; Schweiz. Med. Wschr., 99: 1844, 1969.

11 Siegenthaler W., Isler U: *Klinische und pathologische anatomische Beobachtungen bei einem Fall von Periarteriitis Nodosa*; Schweiz Med. Wschr.. 86: 355, 1956.

12 Pickering G.: High Blood Pressure. Sec. Ed. J. A. Churchill, Ltd. London, 1968, p. 524.

13 Mănescu N.: Nefropatia lupică. Teză de doctorat, Timișoara, 1970, p. 15.

14 Niculescu P., Dobrescu G.: *Confruntări anatomo-clinice în nefropatia lupică*. Comunicare U.S.S.M., Secția medicină internă, Iași, 26 iunie 1973.

Scanned with OKEN Scanner

15 Arisz E. L., Brentjens J. R. H., Van der Hem C. G., Mandema E.: *Clinical value of serum beta 1A and beta 1E globulin levels in adult with renal disorders*; Acta. Med. Sc., 192: 255, 1972.

16 Grisham B., Porush J. G., Lee S. L., Churg J.: *Renal biopsy in lupus nephritis*; Nephron. 10: 25, 1973.

17 Mery J. Ph., Morel Maroger L., Balaert J., Richet G.: *Evolution anatomoclinique des glomérulites diffuses et focales au cours de LED*; J. Urol. Nephr., 79: 325, 1973.

18 Urai Y., Munkacsi J., Szinay G.: *New data on the pathology of true scleroderma kidney*; Brit. Med. J., 1: 713, 1961.

19 Levine R. J., Bishell B. R.: *Renal involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma)*; Ann. Int. Med., 52: 517, 1960.

20 Dayer J. M., Favre H., Rais M., Chatelanat F.: *Sclérodermie, insuffisance rénale, hypertension accélérée et anémie hémolytique microangiopathique*; Schweiz. med. Wschr., 104: 864, 1974.

4. BOLI DE METABOLISM

Paula Niculescu

Glomeruloscleroza diabetică.

Este o cauză frecventă de hta la diabetici; Wollheim găsește hta de două ori mai frecventă la diabeticii cu glomeruloscleroză decît la cei fără această complicație.

Hta asociată diabetului zaharat poate avea patru origini: 1. hta esențială, 2. hta sistolică arteriosclerotică, 3. prin pielonefrită, 4. prin glomeruloscleroză diabetică.

Prima observație de glomeruloscleroză diabetică a fost făcută de Kimmelstiel-Wilson în 1936 pe 7 cazuri din care 6 aveau hta (cit. 2).

Leziunea anatomopatologică din glomeruloscleroza diabetică interesează în principal glomerulul și vasele mici renale (arteriolohialinoza și — scleroza arteriolelor aferente și eferente glomerulare). Se disting patru aspecte principale de leziune glomerulară dintre care specifice sînt forma nodulară și cu nodul capsular (Kimmelstiel, Bell — cit. 2). Forma difuză, mai rară, este nespecifică (3); de remarcat un paralelism direct între difuziunea leziunilor glomerulare și severitatea hta (4). Deoarece hialinoza arteriolei aferente este găsită la peste 50% dintre diabeticii tineri și 75% dintre cei vîrstnici numai atunci cînd au hta, Bell o consideră responsabilă de apariția acesteia. Ca o consecință a sclerozei arteriolei aferente glomerulare, se observă o atrofie a ap. jg. în numeroase cazuri de glomeruloscleroză diabetică hipertensivă (cit. 5, fig. 1).

Mecanismul de producere a hta în glomeruloscleroza diabetică. Dozarea reninei plasmatice efectuată la diabeticii cu complicație renală și hta a pus

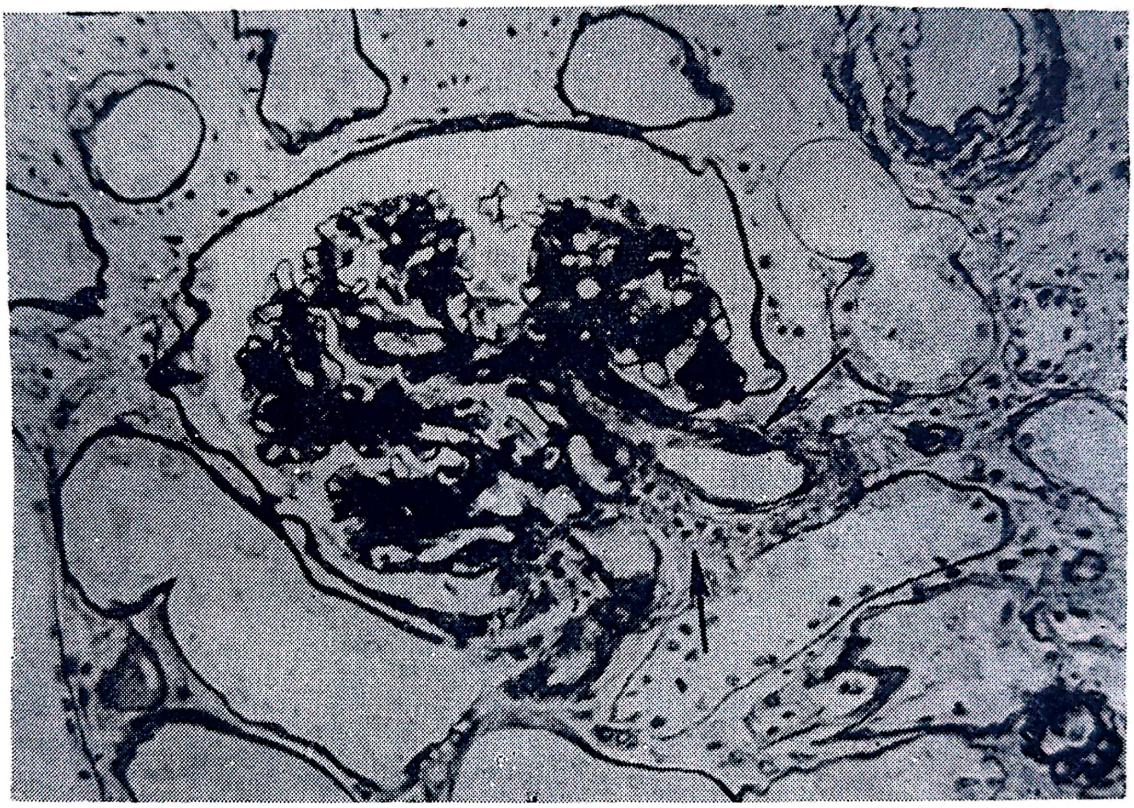


Fig. 1. Atrofia aparatului juxta-glomerular în glomerulosclerozа diabetică (după Christlieb A.R., 1973).

Scanned with OKEN Scanner

în evidență o suprimare a arp la 6 din 7 diabetici tineri și o arp normală la 8 diabetici fără complicații renale (5). La testul de postură și depleție sodată, diabeticii cu retinopatie și glomeruloscleroză prezintă o mult mai mare sensibilitate la perfuzia cu angiotensină în raport cu diabeticii fără glomeruloscleroză hipertensivă și o arp absentă. Acești bolnavi prezintă un semn clinic evocator al suprimării arp și anume hipotensiunea ortostatică. În aceste condiții, hta din glomeruloscleroza diabetică s-ar asimila din punct de vedere patogenic hta esențiale cu arp scăzută sau suprimată. Explicația suprimării arp în aceste cazuri ar fi multiplă: morfologic, distrucția celulelor ap. jg. prin hialinoscleroza arteriolei aferente; funcțional, substrat reninic scăzut. Expansiunea volemică datorită hiperglicemiei sau activității modificate a sistemului nervos simpatic, ar fi alte explicații.

Frecvența hta în glomeruloscleroza diabetică este de 60—69% (1), 90—95% (Rifkin — cit. 6). Această hta este ceva mai frecventă la femeie decît la bărbat după 50 de ani. Se însoțește de proteinurie în 55—75% din cazuri (1), ceea ce atestă etiologia renală a hta. Proteinuria poate preceda cu mult timp apariția hta, neînsoțită de edeme (6). Insuficiența renală se instalează cu atît mai rapid cu cît pacientul este mai vîrstnic. Hta este rareori malignă și este mai ales sistolică (5, 6).

Constatarea unei hta precedată și însoțită de proteinurie la un vechi diabetic la care valorile glicozuriei încep să se reducă concomitent, pun problema legăturii cauzale diabet zaharat (glomeruloscleroză) — hta. Retinopatia diabetică, specifică, este compusă din microanevrisme, hemoragii, exudate și alterări venoase. Ea trebuie deosebită de alte două aspecte ale fundului de ochi întîlnite în diabet: retinopatia hipertensivă și retinopatia arteriosclerotică. Retinopatia diabetică nu se însoțește niciodată de edem papilar, ceea ce o diferențiază de retinopatia hipertensivă (6).

Hta prin glomeruloscleroză diabetică trebuie diferențiată de: 1. *hta pielonefritică* în cursul unui diabet; această hta are o alură mai severă și se însoțește de semne clinice de infecție urinară; 2. *hta arteriosclerotică* are o incidență crescută în diabet zaharat și nu rareori poate genera o hta renovasculară. Shapiro Shapiro A. P. găsește diabetul zaharat la 44% din stenozele de arteră renală (cit. 5).

Guta este o dezordine metabolică înnăscută, manifestată prin hiperuricemie, atacuri recidivante de artrită caracteristică și depozite tofacee de urat de sodiu și acid uric în articulații; concomitent prezintă o atingere renală de tip parenchimatos și urolitiazic (7). Guta se clasifică în două mari categorii: 1. guta primară a adultului și copilului — cu excreție de acid uric normală (75—80%) — cu excreție de acid uric crescută (20—25%); 2. guta secundară la: dezordini hematologice, boli renale cronice, boli cardiovasculare hipertensive, droguri hiperuricacidogenice, cură intempestivă de slăbire. Indiferent de cauză, hiperproducția și hipoexcreția de acid uric sînt mecanismele fundamentale de creștere a acidului uric.

Boala renală se dezvoltă în gută într-un procent de 20—40%, iar urolitiaza într-o proporție ceva mai redusă (17%) (7, 8).

Leziunea anatomopatologică renală este situată în mod specific în papilele renale, în medulară și la zona de separare între corticală și medulară. Tubii colectori sînt lărgiți, celulele tubulare încărcate cu cristale de acid uric. Un țesut interstițial granular cu celule gigante de corp străin se dispune radiar în medulară. Glomerulul, mai puțin lezat, prezintă o glomeruloscleroză nespecifică, care este substratul proteinuriei (3). Arterioloscleroza renală este foarte frecventă (Fahr, Fineberg, Altschul — cit. 3).

Din punct de vedere funcțional rinichiul gutos se caracterizează printr-o reabsorbție tubulară crescută a uraților, proces condiționat enzimatic (9) sau o alterare a capacității de excreție. Există însă și cazuri cu o concentrație crescută de urați în urină. Principala sursă de creștere a acidului uric în organism rămîne formarea crescută de acid uric datorită unui defect de metabolism intermediar al xantinei (Gutman — cit. 9).

Manifestările clinice ale gutei cuprind în primul rînd artrita (prima descriere a lui Sydenham a acesteia a rămas valabilă pînă astăzi — 7). În ordinea frecvenței urmează atingerea renală. În cadrul acesteia, hta este un simptom frecvent (40%—14). Proteinuria însoțește hta în mod sistematic. O retenție azotată moderată și bine tolerată se observă curînd după debutul simptomelor reno-urinare, concomitent cu reducerea capacității de concentrație urinară.

Relația gută—atingere renală și hta trebuie privită și în sens invers (7, 10) : în stadiul de insuficiență renală bolile renale antrenează frecvent o gută secundară. Faptul este considerat o raritate de alți autori și se pune problema dacă genetic în aceste cazuri nu este vorba de predispoziție pentru gută (9).

Diagnosticul de hta secundară unei gute se pune prin anamneza cu date familiale pozitive, episoade acute (criza gutoasă), asociere cu arteriopatia gutoasă (Bourde, Gertler — cit. 8), hiperuricemie (valori normale : 40 ±10 mg/l la femeie, 50 ±10 mg/l la bărbat — Ryckewaert, cit. 1). La acestea se mai adaugă modificări articulare clinice și radiologice tipice și modificări renale la UIV (7).

Hta esențială se poate complica de o hiperuricemie în 40% din cazuri (hta malignă în 65%), ceea ce pune probleme diagnostice deosebite. Pe o serie de 100 bolnavi cu hipertensiune arterială de diferite grade și forme, A. Păunescu-Podeanu și col. constată valori ale uricemiei de 6 mg% și peste, la 45% din cazuri, înafara oricărei terapii diuretice (11). Această hiperuricemie s-ar explica prin excesul de acid lactic și anoxia locală ischemică (12) sau reducerea fluxului sanghin renal (13). Uneori hiperuricemia poate fi datorată unui tratament de lungă durată cu diuretice (pirazinamidă, clorotiazidă, furosemid).

Stress-ul fizic și psihic ar contribui la creșteri marcate ale acidului uric chiar la indivizi sănătoși (14).

Măsurile terapeutice indicate în hta din gută cuprind, în afara terapiei antihipertensive obișnuite, și elemente care se adresează bolii de bază. Un regim alimentar lacto-vegetarian hipoproteic și hipocaloric se asociază cu medicația hipouricemică (uricozurice și modificatori metabolici — 8).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

4. Boli de metabolism

1 Wollheim E. în: Handbuch der Inneren Medizin (von Bergmann) Bd IX fünfter Teil (Hypertonie) Edit. Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1960, p. 618.
2 Heptinstall R. H.: Pathology of the kidney. Little Brown, Boston, 1966, p. 465.
3 Zollinger H. O.: *Niere und ableitende Wege*, în: Spezielle pathologische Anatomie von Doerr-Uhlinger Bd 3, Edit. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1966, p. 282.
4 Gellman D. D., Pirani C. L., Soothill J. F., Mührcke R. C., Kark R. M. *Diabetic nephropathy; a clinical and pathologic study based on renal biopsies*; Medicine, 38: 321, 1959.
5 Christlieb R. A.: *Diabetes and hypertensive vascular disease. Mechanisms and treatment*; Amer. J. Cardiol.. 32: 592, 1973.
6 Fishberg A. M.: Hypertension and nephritis. Baillière, Tindal and Cox, London, 1954, p. 508.
7 Wingaarden J. B.: *Gout and other disorders of uric acid metabolism*, în: Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw-Hill Book Comp., 1971, p. 597.
8 Mincu I.: *Hiperuricemiile; concepții etiopatogenice și terapeutice.* Med. int. XXV: 131, 1973.
9 Talbott J. H., Terplan K. L.: *The kidney in gout*, în: Strauss M. B. Welt C. L.: Diseases of the kidney, Little, Brown, Boston, 1963, p. 633.
10 Lagrue G., Kazandjan M.: *Rein et hyperuricémie.* Cah. Med. 13: 757, 1972.
11 Păunescu Podeanu A., Demirian H., Apetrei E., ș. a.: *Hipertensiunea arterială și uricemia.* St. Cerc. Med. Int., 8: 389, 1967.
12 Lagrue G., Ryckewaert A.: *L'uricémie ou cours de l'hypertension artérielle*; Coeur et Med. Int. 7: 507, 1968.
13 Cannon P. J., Stason W. B., Demartini F., Sommers S. C., Laragh J. H.: *Hyperuricemia in primary and renal hypertension*; New Engl. J. Med. 275: 457, 1966.
14 Zir L. M., Mc Hugh W. B., Rabe R. H., Arthur R. J., Rubin R. T.: *Renal excretion of uric acid. Alterations during stressful under water demolition team training*; Arch. Int. Med., 132: 808, 1973.

5. RINICHIUL POLICHISTIC

Paula Niculescu

Este o malformație congenitală și ereditară, bilaterală în peste 90% din cazuri. Transmiterea ereditară a bolii se face autosomic și dominant. În unele familii boala se găsește foarte frecvent, pe generații întregi (forma adultă de rinichi polichistic — 1).

Din punct de vedere *anatomopatologic* rinichiul polichistic este de trei categorii: 1. forma infantilă, deosebit de rară; 2. rinichiul spongios medular (Lenarduzzi, 1939 — cit. 1); 3. rinichiul polichistic al adultului.

Rinichiul polichistic al adultului începe uneori să se manifeste clinic încă din copilărie; de cele mai multe ori însă apariția simptomelor clinice se face după vîrsta de 40 de ani. Macroscopic rinichii sînt giganți, uneori

de 1 500 g fiecare, mărirea este simetrică ; prezintă un contur boselat datorită chiștilor corticali (1). Chiștii sînt separați între ei prin zone de țesut renal sănătos în cantitate variabilă. Pielonul este de structură normală. Epiteliul chiștilor păstrează capacități funcționale în parte și participă la formarea urinei. Anomalia renală se asociază cu chiști în alte organe și în mod caracteristic cu anevrisme ale arterelor cerebrale (15%), de asemenea uneori cu hemangioblastomul cerebelos.

Mecanismul de producere al hta în rinichiul polichistic: arterele și arteriolele sînt în majoritate îngroșate printr-un proces de fibroză a intimei, existînd un paralelism între modificările inflamatorii interstițiale și gradul leziunilor vasculare. Hta se corelează direct cu mărimea acestor modificări vasculare (2). În afară de aceasta, compresiunea exercitată de masele chistice asupra vaselor renale și asupra arterei renale în hil (mecanism Goldbaltt intra- și extrarenal) ar putea juca un rol în geneza hta (3).

Creșterea simultană a eritropoietinei concomitent cu apariția hta la unii bolnavi cu rinichi polichistic face ca ipoteza mecanismului reninic, prin stimulare a ap. jg., în condițiile ischemiei renale, să apară posibilă (Friend D. G., Goldston A. S., — cit. 1). O altă ipoteză patogenică discutată mai este și pielonefrita cronică secundară, care duce la dispariția factorului antihipertensiv renal (3).

În majoritatea cazurilor boala apare la vîrsta adultă, cu lombalgii și perceperea palpatorie a unor mase pe flancurile abdominale. Hta este prezentă în majoritatea cazurilor chiar de la prima examinare cu o frecvență variabilă : Dalgaard, 46% (4), Antonescu, 53,8% (5), Braasch și Schacht, 75% (cit. 6). Personal am găsit hta în rinichiul polichistic în 12 din 15 cazuri.

Hta din rinichiul polichistic evoluează cu episoade de hematurie macroscopică (în 45% din cazuri) datorită rupturii chiștilor (7). Bolnavii prezintă o predispoziție pentru infecție urinară și pielonefrită (11—12%, 48). Policitemia este o manifestare rară în cadrul bolii.

Diagnosticul de rinichi polichistic nu este greu dacă anamneza relevă hematuriile repetate, infecția urinară, iar examenul clinic palpează masele tumorale abdominale.

Investigațiile necesare pentru diagnostic sînt : radiografia renală simplă, urografia venoasă standard, iar în caz de uree crescută (peste 1g ‰), retropneumoperitoneul sau UIV în perfuzie (9).

Prognosticul bolii este rezervat, supraviețuirea medie fiind pînă la vîrsta de 50 de ani. 10% din bolnavi se pierd prin manifestări cardiovasculare, iar 50% prin uremie și consecințele acesteia.

BIBLIOGRAFIE

5. Rinichiul polichistic

1 Kissane J. M., în : Pathology of the kidney by Heptinstall R. H., Little, Brown, Boston, 1966 (I Ed.) p. 83.

2 Zollinger H. C. : *Niere und ableitende Wege*, în : Spezielle pathologische Anatomie von Doerr-Uhlinger Bd 3, Edit. Springer, p. 80.

3 Ursea N., Ionescu Tîrgoviște C.: Hipertensiunea de origine renală. Edit. medicală, București, 1971, p. 143.
4 Dalgaard O. Z., în: Diseases of the kidney; Strauss M. B., Welt L. G., Edit. Little Brown, Boston, 1968, p. 907.
5 Antonescu C.: *Hta în anomaliile congenitale reno-urinare*; Viața med. XVI: 383, 1969.
6 Wollheim E. în: Handbuch der Inneren Medizin (von Bergman) Bd IX, fünfter Teil (Hypertonie), Edit. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1960, p. 606.
7 Reubi F.: Néphrologie clinique. Edit. Masson, Paris, 1968, p. 644.
8 Ward J. N.: *A clinical review of polycystic disease in 53 patients*; J. Urol. (Baltimore) 98: 48, 1967.
9 Ensor D. R., Anderson E. E., Robinson R. R.: *Drip infusion urography in patients with renal disease*; J. Urol. (Baltimore), 103: 267, 1970.

6. TUBERCULOZA RENALĂ

Paula Niculescu

Frecvența hta în cursul tuberculozei renale este dificil de evaluat. Bolnavii cu tuberculoză sînt în general hipotensivi. După statistici mai importante, incidența hta în tuberculoza renală s-ar situa între 6,5—7,6% (Braasch — cit. 1, 2, 3, 4, 5). La tuberculoza renală unilaterală frecvența hta ar fi numai de 2,5% (6). Nu rareori hta este semnul revelator al unei tuberculoze renale (3, 6). Uneori, dimpotrivă, evoluția clinică este bipolară, între tuberculoza renală și apariția hta interpunîndu-se un mare interval de timp.

Leziunea vasculară renală, considerată a fi răspunzătoare de apariția hta, este endarterita proliferantă tuberculoasă cu infarcte renale consecutive (4). La aceasta se adaugă leziunile de pielonefrită cronică nespecifică care circumscriu leziunea bacilară (Pickering și Langeron — cit. 4). Staza și retenția urinară induse de hidronefroza tuberculoasă datorită leziunilor căilor urinare pot avea un rol adițional în apariția hta. Frey (cit. 7) descrie și o glomerulonefrită tuberculoasă difuză prin mecanism toxic alergic capabilă de a genera hta. Bloom (8) și Gayet (9) comunică cîte un caz de stenoză, respectiv tromboză de arteră renală în cadrul tuberculozei renale. Nefrectomia efectuată în cazul primului autor nu a normalizat TA.

În formele cu tuberculoză cavitară și fibronodulară corticală lezarea vasculară este mai importantă; în tuberculoza exudativă și rinichiul mastic, modificările vasculare sînt mai reduse. Aceste date ar explica incidența mai frecventă a hta în tuberculoza renală cavitară și fibronodulară și mai redusă în rinichiul mastic.

Mecanismul de producere a hta în tuberculoza renală este similar celui din pielonefrita cronică (mecanism Goldblatt intrarenal), prin ischemierea rinichiului datorită vaselor renale modificate.

Diagnostic: se va suspecta originea tuberculoasă a hta ori de cîte ori, la un pacient tînăr sub 40 de ani, fost bacilar (tuberculoză extrarenală sau

renală) se instalează o hta. În acest sens, este nevoie de evidenţierea leziunii renale tuberculoase la originea acesteia. Urocultura, cu însămînţarea pe mediul Löwenstein şi inocularea la cobai pentru identificarea bacilului Koch, cistoscopia, UIV standard şi uneori angiografia renală (10) sînt mijloacele de bază pentru diagnostic. Fig. 1 reprezintă UIV a bolnavei C. Maria de 48 ani (f. o. nr. 39480 — 11) cu hta severă şi rinichi tuberculos drept (rinichi mastic). Nefrectomia dreaptă nu a dus la normalizarea hta, ci numai la o scădere a cifrelor tensionale.

BIBLIOGRAFIE

6. Tuberculoză renală

1 Zollinger H. O.: *Niere und ableitende Wege*, in: Spezielle pathologische Anatomie von Doerr şi Uhlinger Edit. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1966, p. 507.

2 Schwartz D. T., Lattimer J. K.: *Incidence of arterial hypertension in 540 patients whith renal tuberculosis*; J. Urol. (Baltimore), 98: 651, 1967.

3 Meyer Ph.: *Hypertension artérielle et tuberculose rénale*; France Med., 6: 308, 1962.

4 Tcherdakoff Ph., Milliez P.: *L'hypertension au cours de la tuberculose rénale*; *Mécanisme de cette hypertension*. Sem. hôp., 90: 3 215, 1961.

5 Tcherdakoff Ph., Milliez P.: *L'hypertension artérielle, complication de la tuberculose rénale*; Gaz. Med. France, 70: 3 635, 1964.

6 Tarête Fr.: Hypertension artérielle et tuberculose rénale. Thèse Doct. Med. Paris, 1964

7 Wollheim E. în: Handbuch der Inneren Medizin (von Bergmann) Bd IX, fünfter Teil (Hypertonie) Edit. Springer, Berlin, Göttingen Heidelberg 1960, p. 611.

8 Bloom S., Wechsler H., Lattimer J. K.: *Results of a long term study of nonfunctioning tuberculous kidneys*; J. Urol. (Baltimore) 104: 654, 1970.

9 Gayet R., Cabanne F., Michaelis R.: *Hypertension artérielle maligne avec thrombose artérielle rénale unilaterale et tuberculose rénale associée*; J. Urol. Nephr., 92: 401, 1961.

10 Hartmann C.: Die Angiographie der einseitigen funktionslosen Niere. Edit. Veb Gustav Fischer Jena, 1962.

11 Niculescu P.: Hipertensiunea arterială renală unilaterală. Studiu pe 60 cazuri clinice. Teză de doctorat, Iaşi, 1970.

7. NEFRITA DE IRADIAŢIE

Paula Niculescu

Apariţia hta după iradiaţia cu raze röntgen este datorită unei atingeri renale antrenată de acest agent fizic. Prima observaţie clinică în acest sens aparţine lui Dean şi Abels, 1944 (cit. 1): hipertensiunea, apărută la 7 ani după o iradiaţie cu 4 600 r, timp de 25 zile, pe cadranul superior stîng abdominal se însoţea de un rinichi stîng scleros în 1/3 inferioară cu endarterită obliterantă la examen microscopic.

Scanned with OKEN Scanner

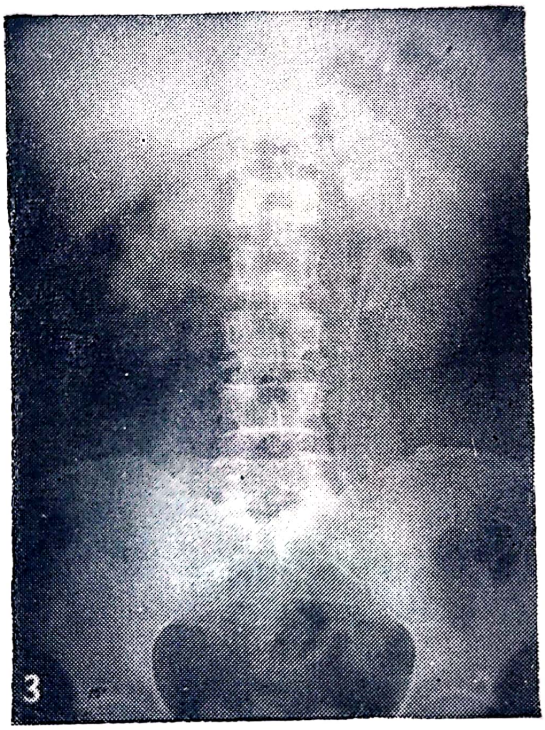


Fig. 1. Bolnava C. Maria, tuberculoză renală ; UIV standard : rinichi mastic drept (diagnostic confirmat operator)

Scanned with OKEN Scanner

Apariția suferinței renale după iradiere se produce într-un interval de timp variabil între 3—5 luni pînă la 10—11 ani. Iradierea este de obicei efectuată pentru seminom cu metastaze ganglionare paraaortice, tumoră de ovar la adult și tumoră Wilms la copil; doza minimă producătoare de hta ar fi de 2 300 r în cinci săptămîni. Se pare că riscul insuficienței renale este redus dacă 1/3 din rinichi rămîne în afara cîmpului de iradiere (Kunkler P. B. — cit. 1).

Luxton R. W. (2 a) are un important studiu clinic pe 54 cazuri de nefrită de iradiație. Pe baza constatărilor sale și a datelor altor autori, nefrita de iradiație prezintă trei semne clinice principale: — proteinuria, hipertensiunea arterială, insuficiența renală.

Boala de iradiație poate îmbrăca patru aspecte clinice în care hta este totdeauna prezentă într-o incidență în jur de 50% (2 b, Redal — cit. 3):

nefrita acută de iradiație
nefrita cronică de iradiație
hta benignă
hta malignă

Nefrita acută de iradiație se manifestă prin edeme încet progresive, hta, cefalee, semne urinare (proteinurie, cilindrurie), anemie hipocromă severă. Hta este un simptom constant, apare cel mai adesea la 6 luni de la începutul bolii. Este reversibilă fără tratament într-un număr de cazuri (2 b) dar în 50% se transformă într-o hta malignă. Uneori cifre ale ureei crescute apar chiar de la început. Prognosticul este imprimat de evoluția hta.

Nefrita cronică de iradiație poate avea o evoluție insidioasă de la început (primar cronică) sau poate fi continuarea unei nefrite acute de iradiație. Simptomele dominante sînt astenia marcată, nicturia și hta, care are frecvent o alură malignă.

Hta benignă se dezvoltă însoțită de obicei de o proteinurie moderată tîrziu, la 2—5 ani după expunerea la röntgen. Are un prognostic relativ bun.

Hta malignă apare în 28% din cazuri pe seria lui Luxton și se poate dezvolta fie cu un tablou clinic de nefrită de iradiație (atingere glomerulară predominentă), fie independentă (atingere arteriolară și arterială). Are un indice foarte crescut de complicații vasculare și mortalitate.

Prima observație anatomopatologică de rinichi de iradiație aparține lui Domagk (1927—2 b). Leziunea renală consecutivă iradiației interesează vasele și glomerulii în mod predominent sau tubii și interstițiul. Macroscopic rinichiul apare atrofic cu o perinefrită importantă. Glomerulul prezintă îngroșări ale membranelor bazale (Cogan și Ritter — cit. 1). Pierderea de masă tubulară și scleroza interstițiului pot apare și în absența unor leziuni glomerulare majore și este responsabilă de hiperazotemia precoce și insuficiența renală. Leziunea vasculară (arteriole și artere interlobulare) prezintă necroză fibrinoidă, fără componentă celulară reacțională, fiind mult asemănătoare celei din hta malignă esențială.

Mecanismul de producere a hta în rinichiul de iradiație este probabil hiperreninemic (prin mecanism Goldblatt), căci nefrectomia a dus la normalizarea hta (Ritter și Cogan — cit. 1, Crummy — cit. 3, 4).

Scanned with OKEN Scanner

Iradiația ar crea o susceptibilitate crescută vasculară la vasoconstricție, ceea ce contribuie la apariția ischemiei în rinichi și în alte teritorii. Necroza fibrinoidă vasculară nu ar fi efectul direct al iradiației, ci consecința hipertensiunii antrenată mai frecvent și mai accelerat de aceasta (5, 6).

Zollinger H. O. realizează o hta experimentală care apare la șobolan la a doua, a treia săptămînă de la iradiere, moment în care leziunile histologice glomerulare și interstițiale nu sînt încă constituite (7).

Profilaxia hta prin iradiație (2 b) este relativă și parțială. Posibil ca dezvoltarea modernă a aparatelor megavoltate să permită administrarea unor doze adecvate chiar pentru tumori mari, cu o protecție relativă a rinichilor.

BIBLIOGRAFIE

7. Nefrita de iradiație

1 Heptinstall R. H.: Pathology of the kidney. Edit. Little-Brown, Boston, 1966, I p. 667.
2a Luxton R. W.: *Radiation nephritis: a long term study of 54 patients*; Lancet, 2: 1 221, 1961.
2b Luxton R. W.: *Effects of irradiation on the kidney*; in: Diseases of the kidney, Strauss M. B., Welt L. G; Little-Brown, Boston, 1963, p. 769.
3 Ursea N., Ionescu Tîrgoviște C.: Hipertensiunea de origine renală. Ed. Med. București 1971, p. 148.
4 Levitt W. M., Oram S.: *Irradiation induced malignant hypertension cured by nephrectomy*; Brit. Med. J., 2: 910, 1956.
5 Asscher A. W., Wilson C., Anson S. G.: *Sensitisation of blood vessels to hypertensive damage by x irradiation*; Lancet, 1: 580, 1961.
6 Wilson C., Ledingham J. M., Cohen M.: *Hypertension following x irradiation of the kidneys*: Lancet, 1: 9, 1958.
7 Zollinger H. O.: *Niere und ableitende Wege*, in: Spezielle pathologische Anatomie, Dörr und Uhlinger, Bd 3, Edit. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1966, p. 561.

8. AFECȚIUNI UROLOGICE

Constantin I. Negoiță

Nefropatia obstructivă (uropatia obstructivă) uneori îmbracă „masca" unei hta și nerecunoașterea sa la timp poate avea consecințe negative asupra evoluției hta (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). De aceea medicul trebuie să fie informat cu privire la circumstanțele de apariție, tabloul clinic, metodele de investigație și cauzele nefropatiei obstructive, a cărei frecvență reală este mai mare decît se diagnostichează curent. În condițiile unui trecut bacilar, intervenții pelvine sau antecedentelor de urolitiază, o variație mare în debitul urinar, cu poliurie (însoțită de sete), tulburări de micțiune, uneori hema-

turie/piurie, febră, trebuie să atragă atenţia (8, 9, 10, 11). Constatarea unuia sau ambilor rinichi mari la palpare, a unui glob vezical sau puncte ureterale dureroase, impun folosirea tuturor mijloacelor paraclinice (în special urografia intravenoasă, eventual pielografia ascendentă, cistoscopia, cistografia retrogradă, scintigrama renală şi nefroangiograma) pentru evidenţierea obstrucţiei şi răsunetului său asupra funcţiei renale (6, 7, 9, 10). În multe cazuri, eroarea de diagnostic rezultă din faptul că medicul nu s-a gîndit la o atare posibilitate („nicht daran denken", cum se exprima Volhard). Mai ales în cazul în care obstrucţia este de o singură parte, ignorarea unei astfel de cauze posibile a genera o hta renală unilaterală, este cu atît mai regretabilă.

Cele trei cauze ale nefropatiei obstructive sînt: calculii, stenozele inflamatorii şi compresiunile, la bărbat adenomul de prostată. O privire generală asupra etiologiei obstrucţiei urinare este redată în fig. 1 (după Alken).

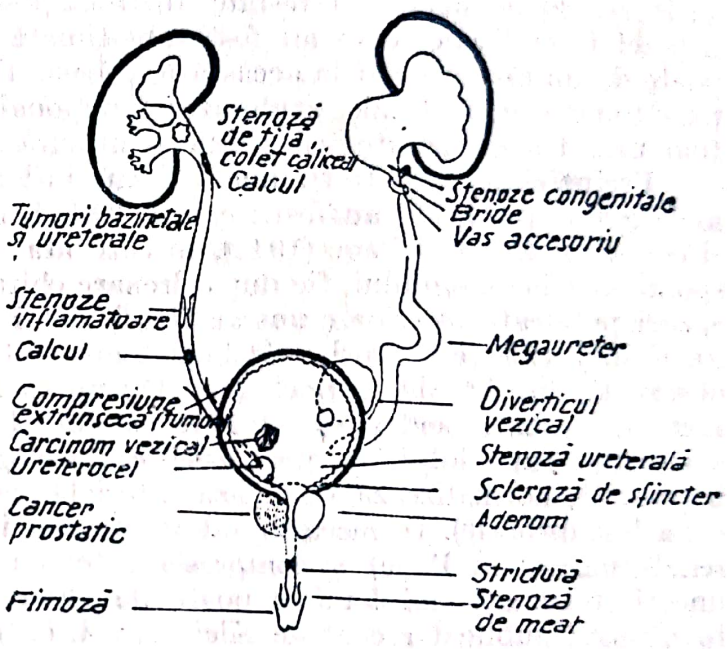


Fig. 1. Cauzele obstacolelor în căile urinare superioare şi inferioare (după Alken, 1965).

După datele din literatura medicală şi experienţa proprie se întîlnesc hta prin tulburarea excreţiei urinare în: calculi urinari care, dacă prin ei înşişi, nu generează hta, prin staza urinară şi antrenarea pielonefritei, pot fi uneori cauza unei hta renale; malformaţii congenitale ale căilor urinare (mai ales la copii şi adulţi tineri (12, 13); stenoze ureterale tuberculoase sau inflamatorii nespecifice; compresiuni în pelvis (mai ales la femeie) (11); compresiuni tumorale (14, 15, 16) ş. a. Absenţa urinii reziduale în vezică, după micţiune spontană, absenţa punerii în evidenţă pe radiografii a hidronefrozei fac improbabilă existenţa unei nefropatii obstructive (10) în geneza hta.

Consecinţele obstacolului sînt de două categorii:

a) morfologice, diferite în raport cu durata: trecerea lichidului în interstiţiul renal, turtirea papilelor şi subţierea progresivă a parenchimului renal, dilatarea tubilor colectori, distrugerea glomerulilor, scleroză interstiţială, compresiune pe artere şi vene (17);

b) funcţionale: scăderea filtraţiei glomerulare, scoaterea din funcţie a nefronilor, ducînd la scăderea capacităţii funcţionale renale (clearence de creatinină foarte scăzut, testul PSP sub 30%, hipo-izostenurie) (3, 4, 7).

Primum movens îl constituie creşterea presiunilor pielice, în raport cu: a) presiunea hidrostatică (de filtraţie), cu egalizarea/depăşirea presiunii

intraluminale proximale față de presiunea de filtrație glomerulară și b) presiunea hidraulică, urmare a contracției vezicii urinare, atunci cînd valva vezicoureterală este incompetentă (reflux vezicoureteral) (7). Presiunile pielice pot fi măsurate la om (18).

Faptul că nu orice nefropatie obstructivă se însoțește de hta se explică prin aceea că antrenarea atrofiei renale și a sclerozei glomerulare constituie o condiție necesară (3, 10). Participarea SRAA este adeseori probabilă (19, 20, 25).

Nu întotdeauna înlăturarea obstacolului normalizează sau reduce hta (6, 7, 14). Motivul uneori rezidă în leziunile vasculare și tulburările de irigație renală a rinichiului restant (nefroangioscleroză) sau leziuni de tipul nefritei interstițiale, care au fost subestimate sau ignorate; alteori, nu se poate da un răspuns clar la această întrebare. De aceea, ori de cîte ori situația impune o nefrectomie, explorarea funcțională a rinichiului restant (eventual prin teste separate) constituie o măsură de precauție obligatorie.

Perinefrita poate fi traumatică sau inflamatorie (mult mai rar). Primele cazuri publicate au fost: cel al lui Sobel (1941) la un copil de 8 ani și cel al lui Engel și Page (1942), în care hta a dispărut fie după rezorbția spontană a hematomului, fie după drenare chirurgicală (cit. 1). Ca și în alte cazuri publicate ulterior (cum ar fi cel al lui Downs, în 1962) (20) sau al lui Camey (21), este vorba de hematoame intracapsulare. Interes prezintă observația lui Arnold și Bock (cit. 1): un soldat, suferă în 1942, un traumatism lombar, pentru ca în 1948 să dezvolte o hta (220—130 mmHg); extirparea rinichiului, care se găsește histologic normal (doar cu capsula îngroșată), normalizează tensiunea arterială, care se menține doi ani (timp cît a fost urmărit). În mecanismul acestei hta intervine compresia țesutului renal (mecanism Page) și compresia arterei renale (mecanism Goldblatt); uneori, traumatismul lombar poate da chiar tromboza arterei renale (20 bis). Cazul publicat recent de Klein și col. (22) are valoare de experiment: un bolnav cu hta instalată brutal, după compresiune ureterală prin hematom retroperitoneal (nu intracapsular), manifestă la repetatele decompresiuni prin aspirația hematomului, normalizări ale tensiunii arteriale. Măsurarea concomitentă a presiunilor pielice și dozarea arp în vena renală demonstrează creșterea lor concomitentă înaintea aspirației hematomului, cu normalizare după (22).

O cauză rară de obstrucție a căilor urinare o constituie **fibroza retroperitoneală**, descrisă de Ormond (1948) (cit. 23) și cunoscută sub diverse denumiri: sindrom Ormond, periureteritis plastica. Este vorba de o placă fibroasă întinsă în spațiul retroperitoneal, care sugrumă ureterele. Simptomele constau în dureri lombare și în flancuri, însoțite de simptome generale: astenie, scădere ponderală, inapetență. Hta survine mai tardiv, putînd îmbrăca grade variate de severitate, pînă la forma malignă (mai ales cînd comprimă artera renală unilateral — hta tip Goldblatt) (23, 24). Metoda paraclinică de diagnostic este urografia intravenoasă, care relevă o hidronefroză bilaterală (grade diferite), cu stenoze mai mult sau mai puțin întinse ale ambelor uretere și deplasarea lor laterală (fig. 2, după Saxton). Două situații pot declanșa o fibroză retroperitoneală (23, 24): 1) consum de metisergyd, un derivat semisintetic din secale cornutum, folosit ca antimigrenos și 2) fibroză „multifocală", în cadrul unor alte localizări (teri-

toriul căilor biliare, în mediastin). Pînă în 1970, erau publicate peste 100 cazuri de fibroză retroperitoneală (23, 24).

Tumorile renale. Poate fi vorba de tumori benigne (chisturi solitare) sau maligne (hipernefrom, epiteliom renal). În genere, mecanismul patogenic al hta în atare cazuri, este atribuit la doi factori: 1) compresia arterei renale (cînd tumora se află lîngă pedicului vascular) sau a parenchimului renal (mecanism Page) și 2) hiperproducție de renină, prin excitarea directă a aparatului juxtaglomerular (25); cînd tumora este foarte voluminoasă, scoțînd din funcție o masă mare de nefroni, poate fi pusă în discuție și ipoteza unei hta renoprive. Frecvența hta în tumorile renale este extrem de diferit apreciată: între 9% și 50% (5,26, 27). Cazuri izolate au publicat:

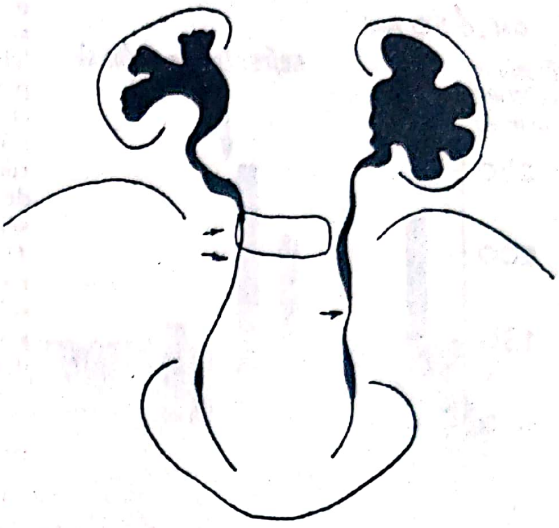


Fig. 2. Sindromul Ormond: modificări ale urografiei intravenoase (după Saxton).

— un hipernefrom (tumoră Grawitz), ce compresa artera renală (28);

— un carcinom renal cu celule clare și un hipernefrom, însoțite de hta și hematurie (în al doilea caz, nefrectomia înlătură hta) (Aubert) (15); un timp diagnosticul a fost ignorat;

— șapte cazuri de neoplasm renal asimptomatic cu hta (Hunt) (cit. 15); în unele cazuri s-a invocat o fistulă arteriovenoasă, cauzată de eroziunea neoplazică și antrenînd creșterea doar a tensiunii sistolice;

— cazuri similare au mai raportat Weidmann P. și col. (25), Tcherdakoff (16) ș. a.

Chistul solitar renal este capabil și el a produce hta. Comentînd 4 cazuri personale, Gayet și Gaillard (29) fac o revistă a literaturii. Ei afirmă că primul caz de chist renal solitar cu hta ar fi fost publicat în 1942 de Farrell și Young, urmînd ulterior publicații de cazuri izolate (cîte 1—3 cazuri). De fapt, o statistică impresionantă, pe 190 cazuri de acest gen, aduc Braasch și Schacht încă în 1933, notînd hta în 61% din cazuri (cit. 1). Hta ar evolua în paralel cu insuficiența renală (din 181 bolnavi cu chiști renali, 143 au hta și 139 manifestă și o insuficiență renală de grade variate — statistica lui Zemitzsch (cit. 1). Antonescu C. (30) reunește 23 purtători de chiști solitari renali (în decursul a 6 ani) — 0,23% din totalul bolnavilor examinați urografic în aceeași perioadă — dintre care 11 au prezentat hta (deci 47,8%). În cele 6 cazuri operate, autorul menționează normalizarea tensiunii arteriale, care se menține un an de la operație.

Prezentăm în continuare observația unui caz propriu de chist renal solitar, operat:

Bolnavului G. N., 50 ani (f. obs. 47827/1973) i se descoperă fortuit în ianuarie 1973, valori tensionale mari: 190/120 mmHg. La internarea din martie 1973, se confirmă o hta severă, cu hipertrofie ventriculară stîngă pe electrocardiogramă, fund de ochi gr. III (K. W. B.) și clearance de creatinină 80 ml/min. palparea relevînd o tumoră în flancul stîng, de mărimea

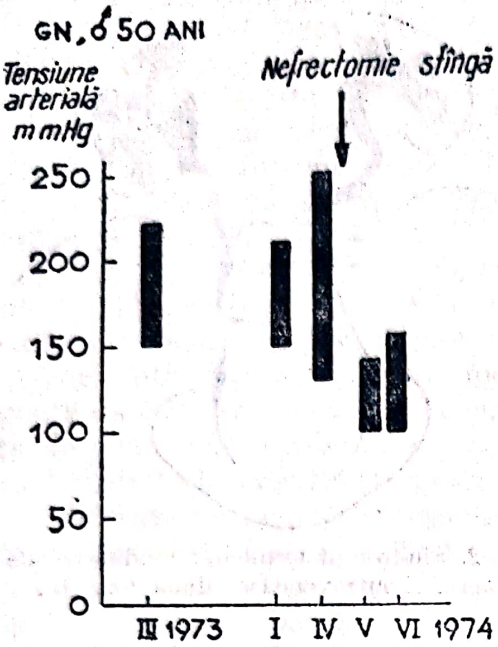


Fig. 5. Idem. Evoluția tensiunii arteriale înainte și după 2 luni de la nefrectomie.

unui măr mic. Ipoteza de tumoră renală stîngă se confirmă prin UIV și scintigramă renală(fig. 3). Timp de peste 1 an pacientul amînă operația, perioadă în care medicația antihipertensivă, asociată și în doze mari (clonidin, metildopa, spironolactonă și furosemid) mențin o tensiune arterială mai coborîtă. Intervenția chirurgicală (1974) demonstrează un chist renal stîng (400 ml lichid serocitrin clar) ce comprimă calicele inferioare (fig. 4); nefrectomie. Examenul microscopic arată leziuni inflamatorii interstițiale și glomerulare, plus scleroză vasculară. Fig. 5 redă evoluția tensiunii arteriale pre- și postoperator (urmărire timp de două luni).

Malformațiile congenitale renourinare, mai ales la copii și tineri, pot fi cauza hta renale (12, 13, 31). Din studiul lui Antonescu C. (13) pe 114 anomalii renourinare, rezultă o incidență a hta într-un procent de 43,7%, cu o frecvență maximă în anomaliile vasculare. Autorul insistă asupra rolului infecției sau litiazei urinare, asociat malformațiilor congenitale, în geneza hta.

Distopiile renale (ptozele renale) numai rareori s-au dovedit, în mod evident, a fi la originea unei hta. O explicație puțin plauzibilă a fost aceea a cudurii fie a ureterului, fie a arterei renale, în ortostatism.

Asupra acestei forme de hta „ortostatică" a atras recent (1972) atenția Păunescu-Podeanu A., care nu o consideră atît de rară și o explică prin mecanism Goldblatt (alungirea-torsiunea arterei renale în ortostatism, în prezența ptozei renale).

9. TUMORI SECRETANTE DE RENINĂ (reninoame)

Cîteva cuvinte despre o nouă entitate clinică: tumorile secretante de renină (*reninoame; reninism primar*). Primul caz de tumoră a aparatului justaglomerular a fost publicat în decembrie 1967, de Robertson P. W. și col. (32) pentru ca trei luni mai tîrziu autorii japonezi Kihara I. și col. (cit. 33) să adauge un caz identic. La aceste două cazuri inițiale s-au mai raportat pînă în 1973 încă 4 cazuri (tabel 1), ridicînd astfel numărul total al cazurilor la șase. Termeni sinonimi: reninom (34), sindromul Robertson-Kihara (33) sau reninism primar (33).

În toate aceste cazuri era vorba, din punct de vedere histopatologic, de hemangiopericitoame, în care (atunci cînd s-a dozat) s-au găsit mari cantități de renină. Tabloul clinic imită pe cel al unui aldosteronism (primar sau secundar) iar activitatea reninei plasmatice s-a găsit totdeauna crescută

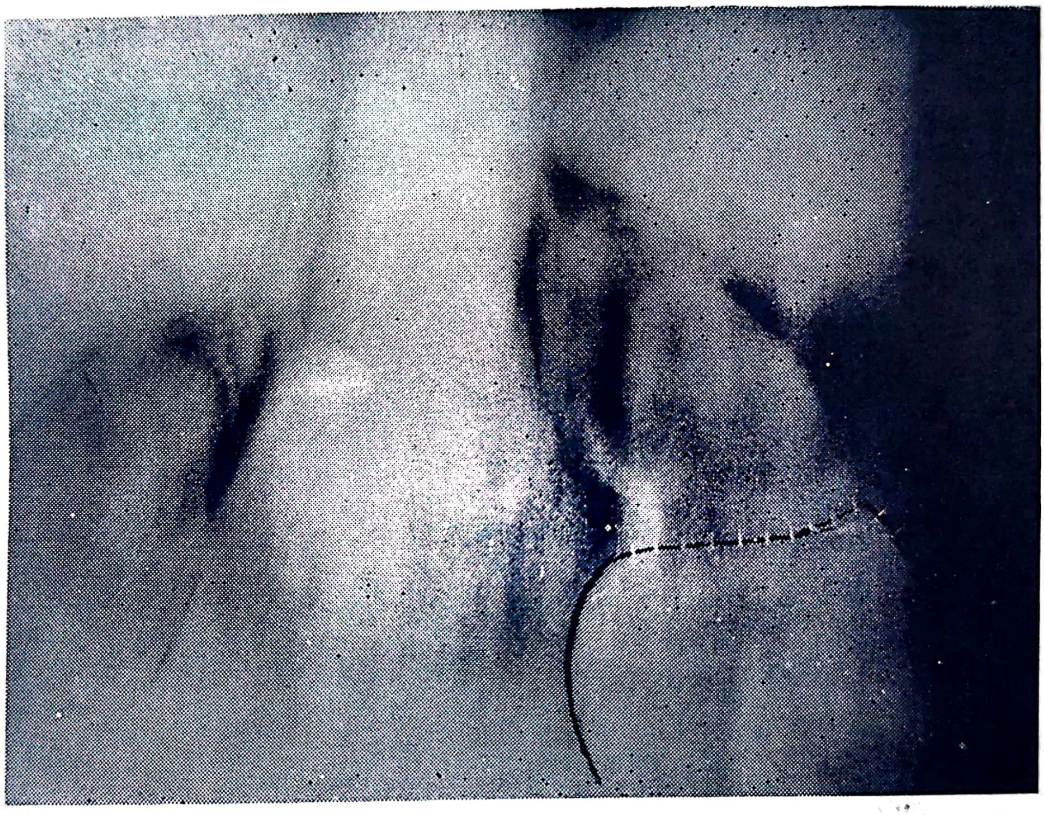


Fig. 3. Bolnavul G. N., 50 ani. Diagnostic: Chist solitar rinichiul stîng, cu hta. Lipsă din polul inferior al rinichiului stîng la R.P.P.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 4. Idem. Aspectul macroscopic al rinichiului stîng.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1

Unele date asupra a 6 cazuri de tumori secretante de renină operate

Autorii	Vîrsta Sex	Tens. art.	Potasiu seric mEq/l	Tumora : sediu/ mărime	Anul
Robertson P.W. și col.	16/m	190/140	3,1—3,3	S/3 cm	1967
Kihara I. și col.	28/f	190/110	2,5—2,8	S/2 cm	1968
Eddy R.L., Sanchez S.S.	37/f	170/100	2,6—3,2	D/4 cm	1971
Bonnin J.M. și col.	13/m	180/110	2,6—2,9	D/3 cm	1972
Conn J.W. și col.	18/m	200/128	3,2	D/1,5 cm	1972
Schambelan M., Biglieri E.G.	19/m	—	—	—	1972

S = stînga
D = dreapta

(33, 35, 36). De notat hipokaliemia. Angiografia nu reușea în toate cazurile să evidențieze tumora (observația a 6-a, a lui Schambelan-Biglieri, a fost supusă inițial unei suprarenalectomii subtotale și abia la a doua intervenție s-a găsit tumora renală) (cit. 33). Demn de menționat în toate cazurile este revenirea la normal a tensiunii arteriale în interval scurt după operație (minute — 6 ore) și reîntoarcerea la valori în limitele normalului a arp (sînge periferic) (33). Unele detalii cu privire la cele 6 cazuri de reninoame publicate în literatura mondială se găsesc în tabelul 1.

Pe baza cazului propriu, extrem de minuțios analizat (electronmicroscopie, studii de imunofluorescență din tumoră și culturi de țesut, a dozărilor reninei și aldosteronului, în variate condiții ș. a.), cît și a celorlaltor cazuri publicate anterior, Conn J. W. și col. (33) ajung la concluzia că este vorba de un sindrom nou, a cărei realitate nu mai poate fi discutată și care se caracterizează prin „hta, hiperreninemie și aldosteronism secundar, produs de o tumoră ce secretă renină". El merită atenția clinicienilor și radiologilor, fiind o formă curabilă a hta, la persoane tinere.

Un element particular, care-l definește, este absența creșterii arp la depleție sodică, creștere bruscă în schimb după două ore de ortostatism (Conn W.) (33). Explicația ar fi următoarea (33, 37): celulele tumorale, ce par a deriva din ap. jg., nefiind în contact cu tubii distali, nu mai funcționează ca chemoreceptori, iar celelalte celule ale ap. jg., datorită nivelului foarte ridicat al angiotensinei plasmatice, sînt inhibate în ceea ce privește secreția lor de renină. Este interesant de arătat că în cazul publicat de Conn și col. (33), la 4 luni de la ablația tumorii, celulele ap. jg. care au mai rămas, răspund din nou normal la restricția în sodiu.

Diagnosticul diferențial cuprinde — în afara aldosteronismului primar — două afecțiuni:

— tumorile Wilms (adenomiosarcom renal), însoțite de hta și care sînt cunoscute de mult timp în literatura medicală;

— sindromul Bartter, în care hiperplazia difuză a ap. jg. este asociată hiperreninemiei și aldosteronismului secundar, tensiunea arterială fiind însă normală.

BIBLIOGRAFIE

8 și 9: Afecțiuni urologice; tumori secretante de renină

1 Wollheim E., Moeller J.: *Hypertonie*, în Handbuch der inneren Medizin (red. Bergmann, Frey, Schwiegk), vol. 9, partea 5, p. 602; edit. Springer, Berlin 1960.

2 Revel S. F. jr., Borges F. J., Entwisle G., Young J. D. jr.: *An Appraisal of Hypertension of unilateral origin*; Ann. int. Med., **53**: 970, 1960.

3 Bricker N. S.: *Obstructive nephropathy*; in Diseases of the kidney (red. Strauss și Welt), edit. Little, Brown, Boston, 1963, p. 728.

4 Laroche Cl., Brisset J. M., Chapman A.: *Le part de l'uropathie obstructive dans l'insuffisance rénale apparement primitive de l'adulte*; Rev. prat., **16**: 3 009, 1966.

5 Heintz R.: *Renale Hypertonie*; în Arterielle Hypertonie (red. Heintz și Losse), edit. G. Thieme, Stuttgart, 1969, p. 220.

6 Georgescu P.: *Hipertensiunea arterială nefrogenă*; în Patologie chirurgicală, vol. VI (red. Th. Burghele), Edit. medicală București, 1972, p. 740.

7 Schreiner G. E.: *Obstructive nephropathy*, în Textbook of Medicine (red. Beeson și Mc Dermott), Edit. Saunders, Philadelphia și Londra, 1967, p. 816.

8 Kessel M., Nagel R.: *Anurie*; Mediz. Monatschrift, **7**: 221, 1963.

9 Garrel J.: *Ureteral obstruction and hypertension*; Amer. J. Med., **49**: 271, 1970.

10 Lytton B., Eppstein F. H.: *Obstructive uropathy*, în Harrison's Principles of Internal Medicine, edit. McGraw-Hill Book Company, New York, 1970, p. 1 400.

11 Kremling H.: *Harnabflusstörungen bei gynäkologische Kranken*; Med. Klinik, **38**: 1 643, 1970.

12 Tcherdakoff Ph., Milliez P.: *Fréquence des anomalies congénitales réno-urétérales chez les hypertendus*; Sem. Hôp. Paris, **13**: 760, 1961.

13 Antonescu C.: *Hipertensiunea arterială în anomaliile congenitale renourinare*; Viața medicală, **16**: 383, 1969.

14 Lange J., Lange D., Etcheverry E.: *Nephropathies urologiques et hypertension artérielle. Analyse de 50 observations ayant subi une intervention urologique*; J. Urol. Nephrol., **33**: 299, 1967.

15 Aubert J.: *Hypertension artérielle et cancer de rein*; Vie méd. **51**: 985, 1970.

16 Thcerdakoff Ph., Risza P., Milliez P.: *Cancer du rein et hypertension artérielle*; Rev. prat., **22**: 53, 1972.

17 Hodson C. J.: *Postobstructive renal atrophy (nephropathy)*; Brit. med. J., **28**: 237, 1972.

18 Mercier Cl., Juhan Cl., Olmer M.: *Les pressions pyéliques dans les hypertensions artérielles d'origine rénale*; Marseille méd., **103**; 93, 1966.

19 Schütterle G., Dicker P.: *Renale Hypertonie*; Münch. med. Wschr., **112**: 2 129, 1970.

20 Downs R. A.: *Hypertension due to subcapsular renal hematoma*; J. Urol. (Baltimore), **88**: 22, 1962.

20 bis. Cottier P.: *Die nephrogenen Hypertonien*; Therap. Umschau, **29**: 354, 1972.

21 Camey J., Poisson J.: *Un cas d'hypertension artérielle posttraumatique par ischémie rénale partielle: guérison par néphrectomie*; J. Urol. Néphrol., **71**: 980, 1965.

22 Klein L. H., Lupu A. N., Brosman S. A.: *Hypertension due to traumatic ureteral occlusion*; Investig. Urol., **10**: 327, 1973.

23 Klosterhelfen H.: *Was ist über das Krankeitsbild die „retroperitoneale Fibrose" bekannt?*; Dtsch. med. Wschr., **92**: 1 047, 1967.

24 Taenzer V., Münzl M.: *Die retroperitoneale Fibrose. Kauzuistischen Beitrag*; Dtsch. med. Wschr., **92**: 715, 1967.

Scanned with OKEN Scanner

25 Weidmann P., Siegenthaler W., Ziegler W. H., Sulser H., Endres P., Werning C.: *Hypertension associated with tumors adjacent to renal arteries*; Amer. J. Med., 47: 528, 1969.
26 Heintz R., Losse H., Görlitz F.: *Ungewöhnliche Formen renaler Hypertonie*; Münch. med. Wschr., 96: 33, 1954.
27 Truniger G.: *Niere und Hypertonie*; Praxis, 63: 579, 1974.
28 Ram M. D., Chisholm G. D.: *Hypertension due to hypernephroma*; Brit. med. J., 4: 87, 1969.
29 Gayet R., Gaillard M.: *Grands kystes unilatéraux du rein et hypertension artérielle*; J. Urol. Néphrol., 70: 217, 1964.
30 Antonescu C., Georgescu S., Mirescu D.: *Formațiuni chistice unice renale și hipertensiunea arterială secundară*; Oncologia și radiologia, 7: 97, 1968.
31 Bernard J. G., Dubureau L. H., Mezard P., Perrot G. L.: *Anomalies morphologiques rénales majeures, néphropathies et hypertension chez l'adulte jeune*; Sem. Hôp., Paris, 56: 3 249, 1962.
32 Robertson P. W., Klidjian A., Harding L. K. și col.: *Hypertension due to a renin-secreting renal tumor*; Amer. J. med., 43: 963, 1967.
33 Conn J. W., Cohen E. L., Lucas C. P., McDonald W. J. și col.: *Primary reninism*; Arch. intern. Medicine, 130: 682, 1972.
34 Börner H.: *Das Renin-Angiotensin-(Aldosteron)-System-Klinische Aspekte*; Zschr. inn. Medizin, 28: 757, 1973.
35 Lee M. R.: *Renin-secreting kidney tumours*; Lancet, 2: 254, 1971.
36 Eddy R. L., Sanchez S. S.: *Renin-secreting renal neoplasm and hypertension with hypokaliemia*; Ann. int. Med., 75: 725, 1971.
37 Cottier P.: *Abklärungsgang bei Hypertonie*; Praxis, 63: 605, 1974.

10. MICUL RINICHI UNILATERAL

Ortansa Berneagă

Realitatea hipertensiunii arteriale de origine renală unilaterală (HTARU), curabilă chirurgical, este actualmente incontestabilă; în prezent frecvența sa este apreciată la aproximativ 10% din totalul hipertensiunilor secundare și pare să fie în continuă creștere pe măsura ameliorării mijloacelor de investigație și a accesibilității acestora.

În cadrul HTARU, micul rinichi unilateral (MRU) deține o poziție semnificativă. În statisticile lui Meine (1965), Barrie (1961) și a lui Batzenschlager (1962), frecvența MRU variază între 1,2—2,1% din totalul necropsiilor efectuate (1, 2, 3). Aceeași statistică permite corelarea MRU cu hta în incidențele ilustrate în tabelul 1.

Apreciind frecvența MRU la un grup de hipertensivi, Sabin și Braasch îl semnalează la 2,5%, Feustel și Wehner (4) la 4—5%, iar Legrain (5) la 5—10%. În statistica noastră pe 1600 de hipertensivi explorați între 1960—1974, MRU a avut o incidență de 2,5%.

Tabel 1

Frecvența MRU pe material autopsic și relația cu hta

	Autopsii	MRU	+ hta	MRU %	+ hta %
Batzenschlager	4 234	52	26	1,2	50
Meine	10 000	172	96	1,72	55,8
Barrie	5 000	106	36	2,10	34

Ca noțiune morfologică MRU nu are încă criterii de definiție unanim admise. Rinichiul mic la adult este pentru Batzenschlager (6) reprezentat de organul cu axul longitudinal sub 10 cm și greutatea sub 110 g, în timp ce rinichiul contralateral este normal sau hipertrofiat. Lange (7) încadrează în această entitate numai rinichiul cu greutatea sub 40 g și înălțimea sub 7 cm, iar Auvert (8) cere o reducere a organului la 1/3 din înălțimea congenerului său. Legrain, analizînd atrofiile de cauză vasculară, apreciază ca suficientă diferența de 1 cm între cele două umbre renale. Lefebvre (9), bazîndu-se pe tabelele lui Hodson (10, 11), cere la copil o diferență minimă de 1,5 cm, valoare considerată de Mombaerts suficientă și pentru adult. Însușindu-ne această ultimă opinie, am selectat 40 bolnavi la care diferența între axul longitudinal al ambilor rinichi a fost cuprins între 1,5—7 cm. O micșorare mai mare de 2 cm am găsit-o la 37 de bolnavi. În 16 cazuri diferența constatată între diametrele longitudinale ale rinichilor depășea 4 cm.

Clasificarea unanim adoptată se bazează pe criterii etiopatogenice și morfologice (12) care permit încadrarea MRU în două mari categorii: 1) MRU congenital (disontogenetic); 2) MRU cîștigat (vascular și inflamator).

Tabel 2

Clasificarea etiopatogenică și morfologică a MRU

- MRU
  - CONGENITAL
    - agenezie
    - aplazie
    - hipoplazie-organoidă
    - -segmentară
  - CÎȘTIGAT
    - origine inflamatoare
      - — pielonefrite atrofiante „esențiale".
      - — pielonefrite atrofiante secundare: tuberculoză, traumatisme, litiază, reflux vezico-ureteral etc.
    - origine distrofică
      - — leziuni stenozante arteriale
      - — leziuni obliterante arteriale.

(după A. Batzenschlager, 1962)

1) *MRU congenital* constituie factorul etiologic al hta într-un procent de 0,2—0,5%. Agenezia renală rămîne obișnuit asimptomatică. Aplazia re-

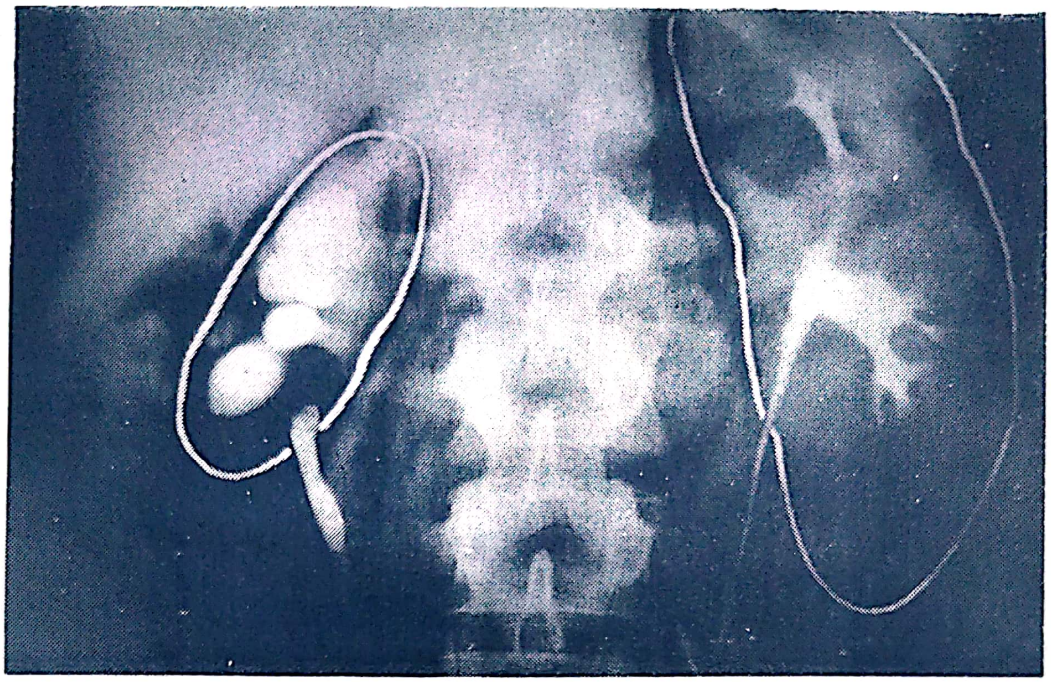


Fig. 1. S. Constantin — Rinichi hipoplazic drept ; pielografie ascendentă : rinichi drept mic, pielon deformat.

Fig. a. Piesă macroscopică (nefrectomie): calice orb, fără papilă şi fără piramidă.

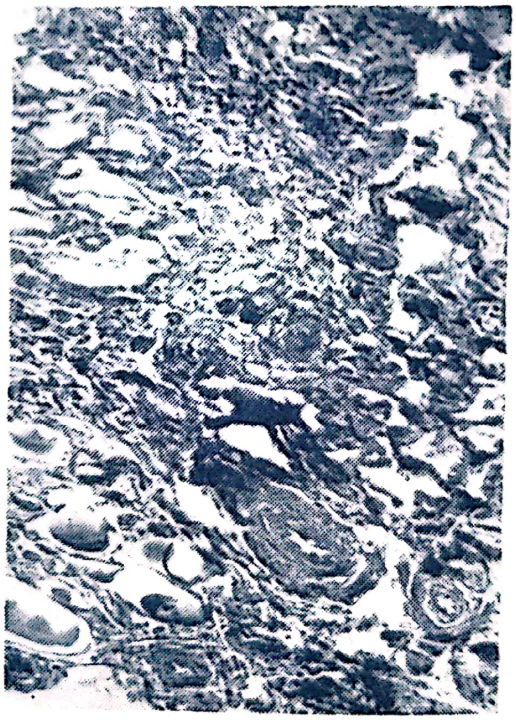


Fig. b. Examenul microscopic al zonei din faţa calicelui orb : absenţa glomerulilor, tubi renali cu dilataţie pseudochistică, arteriole cu perete îngroşat.

Scanned with OKEN Scanner

nală adevărată, fără schiță de țesut renal funcțional, nu se însoțește decît rareori de hta. În schimb, hipoplazia renală generează constant hta. Sînt descrise două tipuri morfologice: a) hipoplazia armonioasă organoidă, în care parenchimul renal bine diferențiat este format numai din 3—6 lobuli (13); b) hipoplazia segmentară aglomerulară (14, 15, 16, 17, 18, 19), lobulară sau plurilobulară, realizează un rinichi mic de 15—80 g (20). Suprafața sa este crenelată, cu depresiuni profunde, înconjurată de o capsulă fibroasă, îngroșată. Această diagenezie foarte rară, (așa-numitul rinichi Ask Upmark) (21), este caracterizată prin prezența unui calice orb (fără papilă) care ajunge pînă la suprafața rinichiului. În țesutul atrofic din fața calicelui orb, se constată microscopic absența glomerulilor. Corticala este subțire și ocupată în întregime de microchiști tubulari cu aspect pseudo-tiroidian. În zonele hipoplazice, vasele prezintă leziuni importante de endarterită cronică fibro-elastică ce interesează arteriolele interlobare, glomerulare și chiar artera pediculară. Modificări vasculare (arteriolosclerozã sau arteriolonecrozã) se găsesc și în zonele învecinate lobului hipoplazic.

În experiența noastră am întîlnit hipoplazia segmentară aglomerulară la un singur bolnav din cele 5 cazuri nefrectomizate (22).

Bolnavului S. C., de 21 ani, i s-a precizat diagnosticul de MRU drept cu hta secundară, cu ocazia instalării hemiplegiei drepte (F. O. 7055/1964).

Rinichiul extirpat, în greutate de 25 g, cu diametrele de 7/4 cm, prezenta macroscopic și microscopic, aspectul tipic al hipoplaziei aglomerulare (fig. 1, a și b).

2) *MRU cîștigat* este mai des întîlnit în patologia adultului și este determinat de 2 factori etiologici: a) inflamator și b) vascular. a) *Inflamațiile cronice* ca tuberculoza (a cărei propagare se face pe cale hematogenă), dar mai ales cele datorite germenilor piogeni (propagate la rinichi pe căile excretorii), pot determina leziuni atrofiante ale rinichiului (25, 26). Macroscopic, rinichiul este moderat diminuat de volum, cu greutatea între 60—120 g. Suprafața sa este neregulată, cu depresiuni mai mult sau mai puțin profunde, acoperite de îngroșări scleroase ale capsulei fibroase. Depresiunile corespund focarelor inflamatorii segmentare care ocupă toată grosimea rinichiului. Examenul microscopic pune în evidență focare insulare de nefrită interstițială cu abundent infiltrat inflamator limfo-plasmocitar. Leziunile interesează tubii care prezintă aspect de dilatație pseudoglandulară cu coloid eozinofil în interior și o atrofie a epiteliului tubilor contorți. În timp, se dezvoltă periglomerulita scleroasă cu evoluție concentrică și, rareori, necroză fibrinoidă sau proliferare intraglomerulară. Arterele mici și mijlocii se stenozează prin îngroșarea scleroelastică a intimei, instalîndu-se procese de endarterită. Progresiv, focarele lezionale inflamatorii se generalizează, interesînd rinichiul în întregime.

b) *MRU vascular* este de obicei mai puțin redus în dimensiuni decît rinichiul congenital sau pielonefritic. Leziunea arterei renale poate avea etiologii multiple: aterom, fibroză congenitală a mediei sau subintimalei, anevrism, fistulă arterio-venoasă, traumatisme, obstrucție extrinsecă (27, 28). Atrofiile de origine distrofică realizează două aspecte diferite după cum leziunile corespund unei stenozări lente sau unei obstrucții totale cu instalare foarte rapidă. Cînd îngustarea arterei renale este progresivă se in-

Scanned with OKEN Scanner

stalează atrofia armonioasă. Micșorarea rinichiului interesează toate diametrele, iar suprafața sa este fin granulată. În obstrucțiile totale determinate de emboliile arteriale multiple, atrofia renală este neregulată, cu suprafața boselată, cu zone retractate profunde, cu mase de scleroză foarte dure, de culoare alb-gălbui. Pe secțiune, segmentul de scleroză ischemică apare triunghiular, cu vîrful spre hil și poate interesa uneori numai cortexul, alteori și medulara. Rinichiul mic vascular armonios prezintă microscopic o atrofie tubulară cu sau fără atingere glomerulară. Tubii contorți proximali au lumenul mult micșorat cu epiteliul cubic de tip canalicular. Îngroșările colagenice peritubulare fac ca leziunile să devină ireversibile. Arterele mici și mijlocii se stenozează prin apoziții sclero-elastice concentrice ale intimei. Modificările histologice glomerulare se instalează ultimele și constau dintr-o îngroșare proteică difuză a peretelui capilarelor, care ulterior devine colagenică și antrenează fibroză periglomerulară. În atrofia renală consecutivă obstrucției emboligene, examenul histologic evidențiază o scleroză densă ce înlocuiește teritoriul necrozat. Leziuni de natură hipoxică se produc în zona marginală a ischemiei la nivelul tubilor, a spațiilor interstițiale și a vaselor de calibru mic (29, 30, 31).

Rareori, pe lîngă stenoza arterei pediculului renal, se supraadaugă embolii în arterele mici și arteriole, realizînd un aspect mixt, de atrofie distrofică armonioasă cu cicatrici de infarct.

Rolul preponderent în determinarea MRU este atribuit de către statisticile bazate pe criterii morfopatologice, factorilor vascular sau inflamator (tabel 3). Aprecierile asupra factorului congenital sînt contradictorii: în timp ce Barrie și Meine consideră că această etiologie este rară, Batzenschlager, Auvert și Negoiță îi atribuie un rol semnificativ.

La un singur bolnav din cazuistica noastră, a intervenit ca factor etiologic un traumatism lombar, care, determinînd o perinefrită scleroasă, a generat un mecanism Page (32), conducînd la MRU și hta.

Tabel 3

Factorii etiologici ai MRU cu hta

Autori	Nr. cazuri	Congenital	Hidronefroză	Pielonefrită	Vascular	Neprecizat
Batzenschlager	52	23 %		13,5%	63,5%	
Meine	172	4,1%	31,4%	36 %	28,5%	
Barrie	106	5 %	30 %	32 %	33 %	
Auvert	51	41 %		53,1%	5,9%	
Negoiță	40	20 %		40 %	25 %	15%

Bolnavul Z. I. (f. o. 17465/1963) de 45 ani, prezintă o hta oscilantă cu valori de 210/110 — 300/150 mm Hg ce datează de un an. În antecedente, o plagă de război toraco-abdominală cu fractură de coloană vertebrală lombară și paraplegie flască retrocedată postoperator. Funcțiile renale globale normale, F. O. normal, ECG fără modificări, catecolaminele urinare 160 γ/24 ore. Retropneumoperitoneul asociat cu urografia venoasă evidențiază rinichiul drept mic, atrofic (cît jumătate din cel stîng), cu eliminarea substanței de contrast întîrziată de partea dreaptă și bazinet mic. Implantarea latero-transversală a ureterelor nu a permis cateterismul

în vederea executării testului Howard. Nefrectomia se execută cu dificultate din cauza aderențelor ce formau un manșon gros fibros, perirenal. Se extirpă un rinichi mic de 71 g cu axul mare de 7,5 cm și diametrul transversal de 5,25 cm. Aspectul microscopic este dominat de scleroză glomerulară, infiltrat cronic și fibroză interstițială. După intervenție tensiunea arterială se normalizează, menținîndu-se astfel în cei 11 ani de urmărire.

Patofiziologie. Numeroase studii au încercat să elucideze motivele pentru care hta nu însoțește în mod constant MRU și să precizeze mecanismele patogenice care realizează creșterea presiunii arteriale. Lucrările lui Bell (1964), Eichenberger (1950), Herbst (1959) au precizat că MRU congenital hipoplazic ca și cel hidronefrotic este însoțit de hta numai atunci cînd se supraadaugă un proces inflamator. Leziunile parenchimatoase inflamatorii favorizează apariția leziunilor vasculare intrarenale care, prin ischemia pe care o produc, determină și întrețin hta. Existența leziunilor arteriale intrarenale evidențiate în hipoplazia segmentară aglomerulară, explică incidența mare de 90% a hta în această formă de MRU congenital (33, 34). Dealtfel, modificări morfologice vasculare intrarenale se descriu în toate afecțiunile parenchimatoase cronice, oricare ar fi localizarea inițială a leziunii. Histologic, Kincaid Smith a demonstrat în pielonefrita cronică o corelație strînsă între existența zonelor de atrofie tubulară ischemică și prezența hta. Acest studiu histologic, completînd datele clasice ale lui Weiss și Parker, relevă că leziunile atrofice renale sînt consecințe ale ischemiei induse de afectarea inflamatorie a arteriolelor intraparenchimatoase. Prezența constantă a hta în tabloul clinic al MRU de etiologie vasculară subliniază rolul preponderent deținut de factorul ischemic în patogenia hipertensiunii. Leziunile vasculare realizează printr-un mecanism ischemic activarea sistemului renină, angiotensină, aldosteron.

Mai dificilă este interpretarea situațiilor în care MRU, de cauză ischemică coexistă cu valori normale ale presiunii arteriale. În aceste cazuri se invocă mecanisme compensatorii dependente de axul hipofizo-suprarenalian, eficiența hemodinamică a miocardului, reactivitatea vasculară individuală și starea circulației colaterale în rinichiul afectat.

În concluzie, se consideră că indiferent de etiologia MRU, apariția hta este predominant condiționată de leziunile vasculare și consecința lor funcțională — ischemia renală.

Aspectul clinic. Bolnavul cu MRU se poate prezenta fie ca „un urinar cu hta", fie ca un „hipertensiv pur". În primul caz simptomatologia este predominent urologică, constînd în lombalgii declanșate sau nu de micțiune ce sugerează uneori refluxul vezico-ureteral, febră, cistită. În cea de a doua situație, bolnavul prezintă acuzele funcționale proprii hipertensiunii: cefalee, amețeli, tulburări vizuale (35, 36, 37).

Hta din MRU se individualizează prin cîteva particularități: instalare recentă, valori peste 200/100 mmHg, uneori cu paroxisme. Leziunile viscerale survin rapid, complicațiile oculare fiind frecvente. Deși poate surveni la toate vîrstele, afecțiunea este mai des întîlnită pînă la vîrsta de 30 ani sau după vîrsta de 60 ani (38, 39). De o importanșă deosebită pentru diagnostic este interogatoriul atent al antecedentelor generale și renale, chiar foarte îndepărtate. Existența unei albuminurii în copilărie sau în cursul unei sarcini, afecțiuni chirurgicale pelvine, un trecut urologic sau de in-

Scanned with OKEN Scanner

fecţie urinară, impun o explorare etiologică atentă a hta. Examenul bolnavului aduce puţine date clinice. Asimetria renală este excepţional perceptibilă la palpare. Existenţa unui suflu sistolic abdominal, cînd atrofia renală este secundară unei leziuni vasculare, este de un real folos pentr diagnostic. Suflul trebuie să fie căutat cu atenţie în regiunea supra şi para ombilicală, ca şi în regiunea lombară. Sistematic se va măsura tensiunea arterială în clino şi ortostatism şi se vor cerceta manifestările clinice de depleţie potasică (accese pseudoparalitice, tetanie). Răsunetul cardiac poate fi moderat, dar în formele grave sau cu evoluţie prelungită sînt prezente semnele insuficienţei ventriculare stîngi : dispnee de efort, de decubit şi uneori edemul pulmonar acut. Severitatea hta justifică existenţa la peste 50% din bolnavi a modificărilor ecg de supraîncărcare ventriculară stîngă, cît şi a leziunilor grave ale fundului de ochi (hemoragii, exudate) în mai mult de 60% din cazuri. Mai rar, un accident vascular cerebral poate fi manifestarea revelatoare a hta. Incidenţa şi semnificaţia diagnostică a simptomelor observate de noi la cei 40 de bolnavi studiaţi este reprezentată grafic în figura 2.

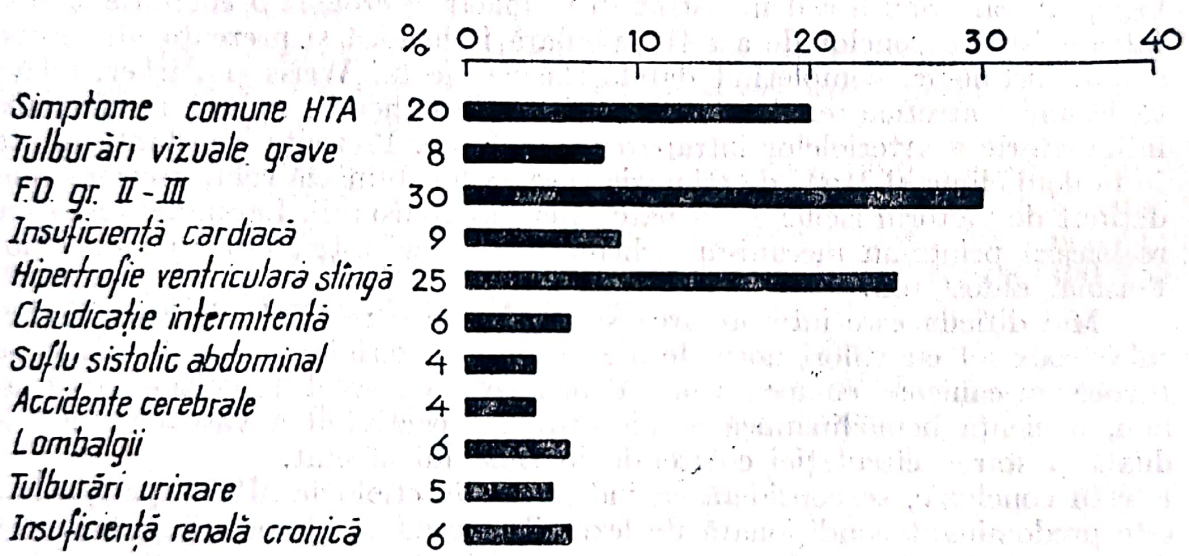


Fig. 2. Incidenţa simptomelor la bolnavii cu MRU (statistică proprie).

Diagnosticul de MRU cu hta secundară nu poate fi precizat numai pe baza elementelor clinice. Unele examene complimentare sînt indispensabile pentru afirmarea diagnosticului.

— *Urografia intravenoasă* reprezintă proba esenţială (40, 41). Ea poate releva fie absenţa unilaterală a nefrogramei şi/sau a imaginei pielocaliciale (rinichi mut urografic), fie asimetria morfologică şi/sau funcţională a rinichilor. Morfologia căilor excretorii poate fi uneori anormal de palidă indicînd pielonefrita, alteori, ea este destul de netă, permiţînd pe baza modificărilor pielice de „imagine prea frumoasă", diagnosticul de nefropatie vasculară.

— *Ureteropielografia retrogradă* completează explorarea urografică atunci cînd imaginea excretorie palidă unilateral este greu interpretabilă, cît şi în toate cazurile de rinichi mut funcţional. Ea este singura explorare radio-

grafică posibilă în caz de insuficiență renală și permite, prin obiectivarea aspectului morfologic al căilor excretorii, diferențierea între MRU congenital și cel cîștigat. Pentru MRU congenital sînt caracteristice: diametrele mici ale rinichiului, parenchimul subțire, calicele cu tija scurtă, bazinetul globulos și ureterul subțire. În MRU cîștigat, talia globală a rinichiului este mai mare, calicele sînt mari, deformate, cu fundul convex, bazinetul alungit și ureterul lung. În ansamblu, arborele excretor al MRU congenital desemnează o mică floare, un boboc abia deschis, în timp ce rinichiul atrofic cîștigat, prezintă aspectul de floare veștejită.

— *Retropneumoperitoneul* apreciază cu exactitate suprafața aparentă a MRU și poate fi efectuat în asociere cu UIV și cu tomografii (42).

— *Cistografia retrogradă* poate orienta asupra etiologiei MRU. Refluxul vezico-ureteral este prezent la majoritatea cazurilor cu MRU secundar unei nefropatii parenchimatoase.

— *Aortografia* reprezintă explorarea fundamentală a MRU însoțit de hta, fiind indispensabilă în decizia actului operator. Ea pune în evidență trombozele arteriale, anomaliile sau stenozele vasculare și dă informații prețioase asupra integrității rinichiului contralateral.

— *Nefrograma izotopică* și *scintigrama renală* completează investigațiile radiologice menționate (43).

Pentru precizarea etiologiei și a indicațiilor terapeutice, explorării radiologice i se alătură studiul funcției renale. Se efectuează sistematic examenul sedimentului urinar, testul Addis Hamburger, urocultura, dozarea proteinuriei și a ureei sanghine. Clearance-ul creatininei endogene și proba cu roșu fenol evaluează gradul eventualei insuficiențe renale coexistente. În unele cazuri de MRU vascular, studiul electroliților plasmatici poate evidenția existența unei alcaloze hipokaliemice.

— Preoperator se poate indica studiul funcțiilor renale separate prin *testul Howard* (44). Testul, ce implică un cateterism ureteral bilateral, prezintă un real interes cînd rinichiul mic își menține secreția. El este periculos la bolnavii cu insuficiență renală globală și inutil în cazurile de atrofie renală unilaterală cu rinichi mut funcțional. Testul permite diferențierea unui MRU vascular față de un MRU pielonefritic (vezi pag 349 și 400).

— Evaluarea *activității reninei plasmatice* în sîngele venos periferic (46) sau în efluentul venos renal furnizează indicații cu privire la etiologie (ARP are valori mai mari în MRU vascular decît în cel parenchimatos) și constituie de asemenea un bun criteriu de curabilitate chirurgicală: în cazurile cu valori ce depășesc 33 μg/l/min. (Schwartz și Fournier), nefrectomia conduce de regulă la normalizarea tensiunii arteriale.

Tratament. În fața unui MRU cu hta secundară, clinicianul își pune următoarele probleme: a) cum se poate asigura de integritatea rinichiului opus? b) care sînt șansele reale de vindecare prin tratamentul chirurghical? c) care sînt posibilitățile tratamentului medical?

a) Integritatea rinichiului opus domină decizia terapeutică și evaluarea ei necesită practicarea a două investigații: arteriografia și biopsia renală. Arteriografia renală permite evidențierea vascularizației rinichiului mic și

certifică absența leziunilor vasculare ale rinichiului presupus sănătos. Biopsia rinichiului opus celui atrofic se efectuează cu scopul de a stabili dacă acesta prezintă leziuni de arteriolonecroză secundare hipertensiunii sau leziuni parenchimatoase (în situația unei nefropatii bilaterale ce a antrenat o atrofie renală predominent unilaterală). Practicarea acestor două investigații evită nefrectomiile abuzive care nu rezolvă hta și pot antrena instalarea rapidă a insuficienței renale.

b) Rezultatele operatorii sînt dependente de etiologia MRU, de selecționarea corectă a cazurilor și de precocitatea intervenției chirurgicale (47, 48, 49, 50). Șansele de vindecare sînt mai bune pentru MRU vascular și sînt apreciate între 35—82% din cazuri. Nefrectomia, practicată pentru MRU inflamator, oferă un procent de vindecări mai reduse: 7—30% (tabelul 4).

Tabel 4

Rezultatele nefrectomiei în MRU vascular și parenchimatos

Leziuni vasculare		Leziuni parenchimatoase	
Morris și Bakey	82%	Friedman	7%
Brown	80%	Hinman	10%
Jendt	66%	Braasch	30%
Meyer și Lagrue	35%	Ratliff	60%
Poutasse	64%		

Eșecurile numeroase care grevează rezultatele operatorii se pot explica fie prin vechimea hta sau vîrsta bolnavilor care a determinat leziuni vasculare generalizate, fie prin lipsa corelației între hta și leziunea renală unilaterală. În cazuistica noastră, din cei 5 bolnavi operați, nefrectomia a determinat scăderi apreciabile și constante ale hta la 3 bolnavi urmăriți de noi timp îndelungat (4—11 ani). Eficacitatea nefrectomiei la pacienții noștri, deși puțini la număr, subliniază rezultatele încurajatoare ale actului operator.

c) Tratamentul medicamentos antihipertensiv este rezervat bolnavilor cu procese generalizate de ateroscleroză, cu un deficit global al funcțiilor renale sau care refuză intervenția chirurgicală. În general, hipertensiunea este greu influențată de medicația antihipertensivă, dovedindu-se a fi destul de refractară chiar la bolnavii care urmează tratamentul cu deosebită corectitudine.

Bolnava I. A. (f. o. 31155/1968) de 44 ani, cu MRU secundar pielonefritei și urolitiazei, a prezentat o hta severă, refractară la tratamentul cu asocierea de trei medicamente antihipertensive (furosemid, hipopresol, dopegyt). În scurt timp de la depistare, hta s-a complicat cu infarct miocardic și insuficiență cardiacă. După 6 ani, bolnava a decedat cu un tablou de insuficiență cardiorenală cronică. În acest caz tratamentul, deși corect efectuat, nu a reușit să influențeze favorabil evoluția hipertensiunii.

Din cei 20 bolnavi care au urmat tratamentul antihipertensiv relativ corect (menținuți în evidența noastră timp de 6 luni — 11 ani), numai la 7 am obținut menținerea tensiunii arteriale la valori apropiate de normal,

Scanned with OKEN Scanner

în rest, rezultatele au fost mediocre sau nule. Răsunetul visceral al hipertensiunii s-a instalat precoce determinînd complicaţii renale, cardiace sau cerebrale; 5 bolnavi au decedat cu insuficienţă renală sau cardiacă, iar 4 au prezentat accidente vasculare cerebrale.

În concluzie, medicul practician, gîndindu-se la frecventele cauze renale unilaterale ale hta, va trebui să efectueze fiecărui hipertensiv un bilanţ etiologic atent. O explorare funcţională corectă va permite selecţionarea cazurilor cu MRU care, supuse în timp util intervenţiei chirurgicale, să beneficieze de normalizarea presiunii arteriale.

BIBLIOGRAFIE

10. Micul rinichi unilateral

1 Meine J. L.: *Die einseitigen Schrumpfnirenhaufigkeit. Nosologie und Beziehungen zur Hypertonie*; Schweiz. med. Wschr. 4: 799, 1965.

2 Barrie H. J., Macrae A. J., Shea S. M.: *Relation of hypertension to unilateral renal atrophy*; Lancet, 7170: 193, 1961.

3 Batzenschlager A.: *Anatomie pathologique du petit rein unilatéral*; Strasbourg Méd. 11: 855, 1962.

4 Feustel A. Wehner W.: *Ergebnisse der Nephrektomie wegen Hypertonie bei einseitigen Nierenkrankheiten*; Münch. Med. Wschr. 45: 2160, 1962.

5 Legrain M.: *Les méthodes de diagnostiicque clinique et les investigations biologiques permettant de détecter un petit rein ubilatéral*; Strasbourg Méd. 11: 883, 1962.

6 Batzenschlager A., Blum P., Weil Bousson M: *Petits reins unilatéraux (Etude anatomo-clinique). Petits reins unilatéraux acquis. Petits reins unilatéraux congénitals*; Ann. Anat-Pathol. 7: 427, 1962; 539, 1962.

7 Lange J., Lange D., Etchéverry M.: *Néphropathies urologiques et hypertension artérielle*; J. Urol. Néphrol. 3: 299, 1967.

8 Auvert J., Lalardrie J. P.: *Le petit rein unilatéral. Classification et explorations radiologiques*; Strasbourg Méd. 11: 889, 1962.

9 Lefebvre J., Plainfosse M. C., Habib R., Northway W.: *Confrontations anatomo-radiologiques dans les petits reins unilatéraux chez l'enfant*; Ann. Pédiatr. 22: 972/1280, 1965.

10 Hodson C. J.: *Obstructive atrophy of kidney in children*, Ann. Radiol. 3—4: 273, 1967.

11 Hodson C. J.: *Physiological changes in size of the human kidney*; Clin. Radiol. 2: 91, 1961.

12 Weill Bousson M., Batzenschlager A.: *Confrontation anatomo-clinique à propos de 52 cas de petit rein unilatéral relevés au Service d'Autopsie de l'Institut de Pathologie de Strasbourg*; Strasbourg Méd. 11: 913, 1962.

13 Lasfargues G., Bouleisteix J., Bruezière J., Fontaine J. L., Boccon Girod, Roy C., Guimbaud P., Laplane R.: *Les petits reins unilatéraux. A propos de 27 observations du nourrisson et de l'enfant*; Ann. Pédiat. 21: 827/1899, 1970.

14 Jean R., Bonnet H., Dumas R.: *Hypertension artérielle d'origine rénale chez l'enfant*; Méd. Infant. 75: 386, 1966.

15 Higbee D. R.: *Congenital renal hypoplasia associated with hypertension. Report of 2 cases*; J. Urol. 51: 466, 1944.

16 Habib R., Courtecuisse V., Ehrensperger J., Royer P.: *Hypoplasie segmentaire du rein avec hypertension artérielle chez l'enfant*; Ann. Pédiat. 22: 262/954, 1965.

Scanned with OKEN Scanner

41 Verniory A.: *Méthodes d'investigation de l'hypertension d'origine rénale*; Bruxelles Méd. 44: 379, 1964.
42 Berneagă O., Niculescu P.: *Pneumoretroperitoneul*; Rev. Med. Chir., 1: 3, 1962.
43 Ioanescu N.: Nefrograma și renoscintigrama radioizotopică în rinichiul mut urografic; Edit. Militară. 1974.
44 Dérot M., Guedon J., Tchobroutsky G., Legrain M.: *L'étude des éliminations rénales séparées (test de Howard) dans l'exploration des hypertensions artérielles*; J. Urol. Nephrol. 2: 132, 1962.
45 Dérot M., Guedon J., Tchobroutsky G., Legrain M.: *Les hypertensions artérielles avec hypokaliémie*; Presse Méd. 70: 4, 1962.
46 Toursel F., Dewailly Ph., Fovet Poingt O.: *Les hypoplasies rénales segmentaires. Le dosage de l'activité rénine plasmatique*; Lille Méd. 18: 1 091, 1973.
47 Weiss A. G., Blum E.: *Guérison par néphrectomie de deux cas d'hypertension artérielle due à un petit rein unilatéral*; Strasbourg Méd. 11: 953, 1962.
48 Morris S. C., De Bakey M. G., Cooley D. A., Crawford E. S.: *Surgical treatment of renal hypertesnion.* Ann. Surgery. 151: 854, 1960.
49 Vexler L., Romanescu I., Grigoriu M.: *Le petit rein unilatéral et ses implications urologiques*; J. Urol. Néphrol. 10: 875, 1970.
50 Verger P., Lange J., Guillard J. M., Sandler B., Azanza X.: *Hypertension artérielle maligne de l'enfant et hypoplasie segmentaire du rein (suites opératoires immédiates très favorables)*; Arch. Franc. Péd. 5: 557, 1970.
51 Legrain M.: *Le petit rein unilatéral dans le cadre général de l'hypertension artérielle*; Strasbourg Méd. 11: 907, 1962.

11. INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Paula Niculescu

În stadiul terminal toate bolile renale evoluează cu hta într-un procent important. Chiar și anumite boli care în stadiul compensat evoluează fără hta, cum ar fi sindromul nefrotic, amiloidoza renală, nefrita cu pierdere de sare, fac hta într-un procent variabil la trecerea în insuficiența renală.

Introducerea hemodializei și transplantului renal au creat condiții clinice și experimentale pentru o mai bună cunoaștere patogenică a hta din insuficiența renală cronică, făcînd totodată să crească interesul pentru tratamentul acestei forme de hta (1, 2). Simpozionul Hahneman din 1971 consacră o secțiune aparte discuțiilor despre problema hta în stadiul terminal al bolilor renale și tratamentului acesteia.

Începînd cu cercetările lui Coleman (cit. 3) la binefrectomizați, studiile hemodinamice în insuficiența renală cronică au luat o amplă dezvoltare. Aceste cercetări au arătat că principalele modificări hemodinamice în hta din insuficiența renală cronică, indiferent de cauză, sînt:

Scanned with OKEN Scanner

expansiunea volemică
creșterea (consecutivă) a debitului cardiac
creșterea rezistenței periferice.

Expansiunea volemică plasmatică se explică după Floyer și Lucas (4) prin complianța redusă a spațiului extracelular datorită alterării proprietăților chimice ale mucopolizaharidelor spațiului interstițial, alterare atribuită scăderii medulinei în cursul bolilor renale cu hta renoprivă. Consecința hemodinamică imediată, cel puțin în stadiul incipient de suferință, este creșterea debitului cardiac. Frecvența ejecției cardiace și minut-volumul sînt crescute. Brod — 1970 (5) consideră că inițierea procesului de creștere a debitului cardiac are la bază o acumulare de apă și Na în peretele venos al venelor centrale, ceea ce duce la o scădere a flexibilității patului vascular venos. Rezultă o creștere a presiunii de umplere venoasă și consecutiv creșterea minut-volumului cardiac.

Retenția de Na și de apă datorită nefronului lezat este după părerea majorității autorilor cauza volemiei plasmatice crescute.

Davies D. L. și Brown J. J. măsoară sodiul total eșanjabil, renina și angiotensina la bolnavi cu insuficiență renală și hta, la bolnavi cu hta malignă și la normali; ei găsesc o creștere comparativ mai mare a reninei la hta malignă și un sodiu mai mic, o creștere a sodiului eșanjabil concomitent cu valori reninice crescute, vorbind de un raport anormal Na-angiotensină la bolnavii cu hta și insuficiență renală (6).

Creșterea debitului cardiac — prezentă numai inițial, — antrenează prin mecanism Bayliss (2) o constricție a musculaturii netede vasculare, ceea ce duce în timp la creșterea rezistenței periferice și normalizarea debitului cardiac. Are loc o reglare prin volum a presiunii arteriale.

Pe 75 de bolnavi cu insuficiență renală împărțiți în două loturi în funcție de prezența sau absența hta, Kim K. E. și col. constată că debitul cardiac al uremicului este crescut față de normal dar nu este mai crescut la uremicii hipertensivi față de cei nehipertensivi; la hipertensivi există o frecvență cardiacă mai mare și o rezistență periferică semnificativ crescută față de nehipertensivi. Efectuînd binefrectomia ei constată că deși debitul cardiac rămîne staționar, rezistența periferică scade și odată cu aceasta scade și hta (7).

Neff (cit. 2) corectează hematocritul și volumul plasmatic și obține scăderea debitului cardiac, dar rezistența periferică și hta rămîn crescute. De aici rezultă că un factor presor renal, independent de volemie, se antrenează în cursul evoluției, menținînd o rezistență periferică și hta crescute.

La creșterea debitului cardiac trebuie avută în vedere și contribuția uremiei și anemiei uremicului.

În concluzie, două mecanisme principale stau la baza hta din insuficiența renală cronică (1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11) (fig. 1):

1. hta inițiată și întreținută de creșterea sodiului total, volemie și debit cardiac crescut. Beneficiază de diuretice și hemodializă prin ultrafiltrare.

2. o a doua categorie de hta, numeric mult mai redusă, inițiată numai de volemia sporită dar întreținută de creșterea rezistenței renale și periferice consecutiv unui factor presor renal, după majoritatea autorilor ex-

Scanned with OKEN Scanner

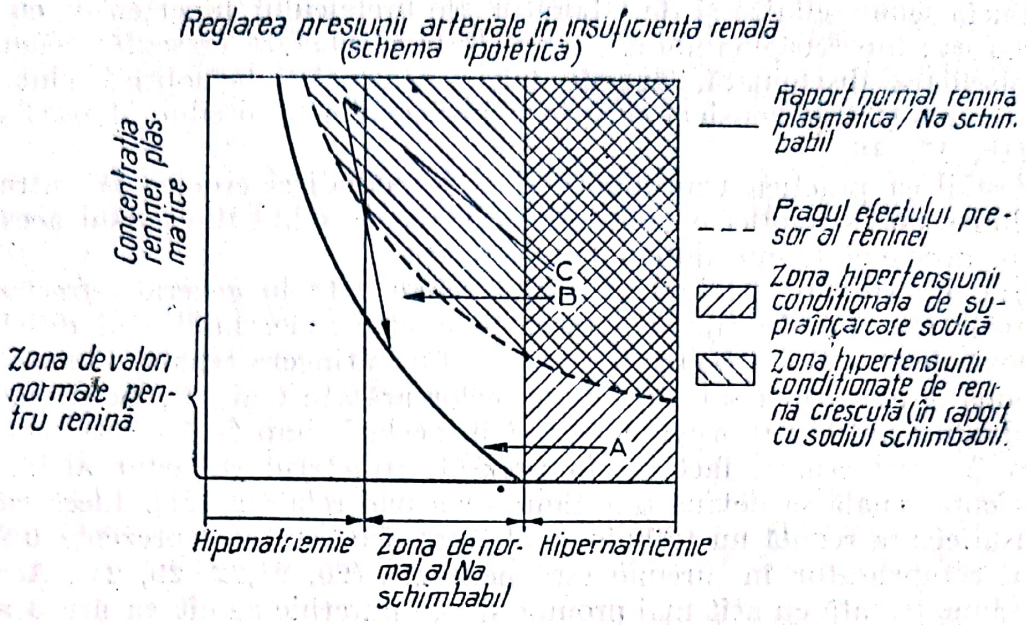


Fig. 1. Schema ipotetică a reglării presorii în insuficiența renală (după Ledingham J.M., 1971).

cesul de renină. La acești bolnavi hemodializa este ineficientă, numai binefrectomia scade hta. Există și un al treilea tip de reglare mixtă (hipervolemie + hiperreninemie).

Un argument *morfologic* în sprijinul constatării că majoritatea hta din insuficiența renală cronică evoluează cu renină normală o constituie studiul ap. jg. pe 1609 biopsii renale care nu au evidențiat hiperactivitatea acestuia decît într-un număr redus de cazuri (12).

Pe lîngă sodiu și apă, Yatzidis H. și col. (cit. 13) atribuie ionului de potasiu în exces un rol în menținerea hta la insuficienții renali, depleția potasică de 250 mEq/săptămînă fiind capabilă, la unii bolnavi la care depleția sodică a fost ineficace, să normalizeze TA.

Din punct de vedere **clinic**, hta din stadiul de insuficiență renală cr. se caracterizează printr-o alură severă, cu valori sistolo-diastolice mari. Se însoțește de importante tulburări subiective și obiective cardiace, expresie a semnelor de insuficiență ventriculară stîngă. Tahicardia este semnul cel mai obișnuit. Se asociază cu o bătaie amplă a vîrfului, clangor aortic, ritm de galop, astm cardiac. Modificările ecg exprimă suprasolicitarea stîngă (indice Sokolow-Lyon în jur de 40) asociate cu tulburări electrolitice (hiperkaliemie, hipokaliemie, hipocalcemie). Aceste modificări trebuie bine identificate pentru a putea preveni accidentele posibile în cursul unei terapii cu tonicardiace la un bolnav cu cord hipokaliemic (14 b).

Tulburările vizuale sînt legate de obicei de gravitatea atingerii fundului de ochi și de edemul cerebral. Epstein și Fishberg (15) descriu la bolnavii uremici în stadiul terminal o exoftalmie marcată, expresie a edemului cerebral, semn indicator al unui prognostic sever.

Tulburări vizuale și o congestie conjunctivală se întîlnesc uneori la uremici datorită unor incrustații de calciu în cornee și conjunctivă, în cadrul dezechilibrului metabolismului calcic.

Unele semne clinice și de laborator ale uremicului hipertensiv cu hta malignă ca : hipercoagulabilitate, adezivitate plachetară crescută, coagulare intravasculară diseminată, anemie microangiopatică hemolitică sînt atribuite reninei și angiotensinei care în experiment acut produc alterări similare (16, 17, 18).

Posibil ca practica transplantului și hemodializei cronice să antreneze dezvoltarea unei semiotice noi a insuficienței renale și hta din cursul acesteia, cu care deocamdată nu sîntem familiarizați.

Hta din stadiul terminal al bolilor renale este în general *refractară* la tratament (19, 20). Îngrijirea acestor bolnavi este cu mult mai dificilă și complexă decît aceea a bolnavilor cu hta fără atingere renală. Cunoașterea mai bună a patogeniei sale în lumina celor arătate mai sus, ca și apariția unor droguri antihipertensive active și în același timp fără efecte negative asupra funcției renale, face ca în prezent caracterul refractar al hta din insuficiența renală să devină o noțiune ceva mai relativă (21). Ideea că hta din insuficiența renală nu trebuie combătută deoarece ar reprezenta un mecanism compensator în uremie este perimată (20, 21,22, 23, 24). Această hta trebuie tratată cu atît mai prompt și mai puternic cu cît ea are o alură mai severă sau malignă.

În tratamentul antihipertensiv al bolnavilor renali s-au produs în ultimii 2 ani unele schimbări de optică consecutiv studiilor întreprinse de grupul de cercetători conduși de Laragh J. H. (25). Autorii menționați arată că renina poate constitui criteriul de triere al hta din punct de vedere prognostic și terapeutic în „*low renin hypertension*“ și „*high renin hypertension*“, în prima categorie intrînd bolnavi cu un risc redus de a face accidente vasculare hipertensive și în a doua categorie dimpotrivă, bolnavi expuși complicațiilor și accidentelor vasculare (16, 25). Secreția de renină poate fi suprimată prin aport de sare, astfel că un pacient hipertensiv cu renină crescută poate fi convertit într-o formă de hta cu renină joasă. La hipertensivii renali, hiponatremia pe lîngă faptul că poate crește reninemia, duce și la scăderea filtratului glomerular, creșterea ureei și creatininei. În sprijinul acestei idei vine și faptul că ultimele două droguri cu mare putere antihipertensivă, diazoxidul și minoxidilul, din grupa tiazidelor, scad puternic hta, deși nu au nici o acțiune natriuretică. În lumina acestei concepții, hidroclorotiazida este preferată furosemidului în tratamentul hta renale pentru acțiunea sa natriuretică mai blîndă. Faptele semnalate sînt pregnante în nefropatia analgezică, unde administrîndu-se sarea în alimentație sau perfuzie, se obține pe lîngă normalizarea ureei și normalizarea hta (16).

Indiferent de cauza insuficienței renale cronice, condițiile obligatorii ale unui tratament antihipertensiv și diuretic la bolnavii cu insuficiență renală cronică sînt (26, 27, 28) :

1. Integrarea medicației antihipertensive în planul terapeutic general al bolnavului ;

2. Cunoașterea acțiunii farmacodinamice a drogului, în special asupra rinichiului, și a efectelor sale secundare (29, 30) ;

3. Cunoașterea și adaptarea posologiei. În insuficiența renală cr. este necesară utilizarea unor doze mai mici, introduse progresiv. Alungirea timpului

de înjumătățire a drogului în condițiile insuficienței renale poate duce la accidente de supradozaj prin retenție, mai ales în cazul acelora care se elimină inactivate: guanetidina, clonidina, hidralazina (28, 30). Ganglioplegicele sînt complet eliminate. Se recomandă atenție deosebită și la dozajul glicozizilor digitalici.

4. Controlul sistematic al ureei, creatininei și electroliților sanguini sînt necesare pentru evitarea dezechilibrelor care pot antrena agravarea insuficienței renale.

5. Cunoașterea exactă a gradului de insuficiență renală (26, 28): — la un clearance de creatinină de peste 40—50 ml/minut pot fi utilizate toate diureticele în afara celor mercuriale și antihipertensivele, inclusiv simpaticoplegicele, în afară de ganglioplegice (21, 31);

— Sub 40—50 ml/min. (30% din normal) diureticele se folosesc restrictiv, dînd preferință *furosemidului, acidului etacrinic și spirolactonei* (dacă nu există încă hiperkaliemie). Tiazidele se folosesc cu intermitență; dintre simpatolitice folosim hidralazina, alfametildopa, clonidina,diazoxidul(28,32).

— Sub 4 ml/min. unicele mijloace terapeutice rămîn hemodializa cronică și transplantul renal.

În tabelul nr. 1 prezentăm principalele medicamente antihipertensive și diuretice utilizate în prezent în tratamentul hta a renalilor cronici.

Tabel 1

Principalele medicamente antihipertensive și diuretice utilizate în tratamentul hta din insuficiența renală cr.

Denumire	Efecte hemodinamice	Dozaj	Indicații	Contraindicații efecte sec.
Hidroclorotiazida	Scade dc, fsr, fg, rp	25—50 mg	Forme hipervolemice, hta medie	Cl_{cr}<40 ml hiperuricemie hipokaliemie
Furosemid, ac. etacrinic	Depleție volemică, scade dc	40—2 000 mg; 50—150 mg	Hta hipervolemice, hiperazotemie	Hiponatremie, hipokaliemie
Aldactone	Depleție volemică	100—400 mg	Hiperaldosteronism sec.	Hiperkaliemie
Hidralazina	Crește fsr	50—150 mg	Hta medie cl_{cr}< 40 ml/min.	Insuficiență cardiacă.
Alfametildopa	Crește fsr și fg; scade rr în ortost.	250—2 000 mg	Hta medie și severă; cl_{cr} <40 ml/min.	Insuficiență hepatică; Hipotens. ortost Hemoliză, febră
Clonidina	Scade dc	0,15—4,8 mg	Forme cu dc crescut; hta medie și severă	Tulburări psihice, somnolență, impotență sexuală
Propranolol	Scade dc. Crește rp, Scade arp	120—2 400 mg	Forme cu dc și arp crescut; hta medie	Insuf. renală și cardiacă
Guanetidina	Scade dc, fsr și fg	5—200 mg	Rezistența la alte droguri	Hipotensiune ortostatică; impotență sexuală
Diazoxid	Scade rp, scade fsr	400—800 mg	Hta severă Cl_{cr} 40—4 ml/min.; arp crescut	Edeme, diabet zaharat

Diureticele tiazidice, pe lîngă acțiunea hipovolemiantă, crește secreția de renină-angiotensină. Sînt indicate în hta renală hipervolemică. Pentru acțiunea lor natriuretică mai blîndă sînt preferate furantralului și acidului etacrinic, deși faptul că scad filtratul glomerular și fluxul sanghin renal (Heineman și Corcoran, cit. 29) face să fie indicate cu reținere sub un clearance glomerular de 40 ml/min. (3, 21, 24). Asocierea tiazidelor cu blocanții betaadrenergici (2 b) potențează acțiunea lor pe linie de sistem nervos simpatic; de asemenea betablocanții inhibă renina, a cărei secreție este stimulată de tiazide (3). Furosemidul și acidul etacrinic sînt folosite în hta renală în doze mari, cu un dublu scop: acela al scăderii ureei și realizării greutății uscate în cadrul hta volemic dependente (9). Au avantajul unei instalări rapide a efectului și o mai puternică natriureză. Necesită un atent control al ionogramei. Acidul etacrinic asociat cu tiazida au un efect aditiv, ceea ce permite administrarea lor în doze mai mici (32).

Aldactona are un efect inhibitor competitiv cu aldosteronul asupra reabsorbției de sodiu la tubul distal. Este indicată în hta renale cu aldosteronism secundar și în formele în care diazoxidul oral este contraindicat (16, 28). Doza este de 100—400 mg/zi. În caz de terapie asociată aldactona va preceda tiazida timp de 2—3 zile, făcîndu-se apoi cure alternative.

Scribner (8) și Petrover (33) sînt de părere că este necesară și utilă o alternanță între administrarea de clorură de sodiu per os sau parenteral și cura de diuretice spre a se putea realiza o balanță sodică acceptabilă și implicit o funcție glomerulară relativ conservată, concomitent cu menținerea greutății corporale și TA în limite apropiate de normal.

Pentru a încheia problema aportului sodat în hta cu insuficiență renală trebuie spus că aceasta este necesar a fi privită *diversificat*, adică în timp ce în majoritatea cazurilor recomandăm o restrîngere a sării cît mai completă (2 g și sub 2 g pe zi = circa 100 mEq Na/zi), în altele administrăm o cantitate medie de 2—5 g/zi; în sfîrșit, în alte situații este necesar un aport crescut de sodiu pentru normalizarea TA (16, 26, 28). Bolnavii trebuie lămuriți asupra necesității unei strînse cooperări în aplicarea regimului sodat adecvat; dozările urinare de sodiu trebuie făcute repetat spre a verifica aportul alimentar.

Medicația antihipertensivă. În tratamentul hta renale se dă preferință medicamentelor simpaticolitice (simpaticoplegice) care nu influențează sau au o acțiune favorabilă asupra fluxului sanghin renal, filtratului glomerular și rezistențelor renale și periferice.

Hidralazina are calitatea de a crește fluxul sanghin renal și filtratul glomerular, efect care după o administrare prelungită dispare (29). Are o acțiune antihipertensivă medie. Produce tahicardie care poate deveni foarte pronunțată la renali, declanșînd crize anginoase. De aceea se asociază cu hiposerpil sau propranolol.

Alfametildopa, mijloc terapeutic de elecție în hta renală, pentru că influențează favorabil hemodinamica renală, scăzînd rezistența renală și în ortostatism (29, 34, 35), se dă în doza de 500—2 000 mg/zi. Se aplică după o schemă diurnă în 3 prize la 8 ore interval (36). Creșterea se face progresiv spre a evita hipotensiunea ortostatică brutală.

Scanned with OKEN Scanner

Clorhidratul de clonidină (catapresan, haemiton) are un efect antihipertensiv prin scăderea debitului cardiac (37, 35, 38). Se dă în doze de la 0,30 mg — 1,2 mg/zi, unii autori ajungînd pînă la 4,8 mg/zi (39). La oprire poate da o brutală creştere a TA cu insomnie, agitaţie. La uremici poate da depresiune, coşmar, comă. Asocierea cu un diuretic îi măreşte mult eficienţa (40).

Guanetidina este un puternic antihipertensiv. Are efecte hemodinamice negative asupra rinichiului scăzînd fluxul sanguin renal şi filtratul glomerular. Trebuie dat pe scurte perioade de timp la renalii cu un clearance de creatinină în jur de 40 ml sau inferior acestui nivel. Asocierea sa cu alte droguri (alfametildopa, propranolol) permite folosirea unor doze mai mici. Avînd efect retard se dă într-o singură priză seara. Dozajul este progresiv de 5—200 mg/zi (16, 36, 41). Dă hipotensiune ortostatică. Ca şi la clonidină, unul din efectele secundare este impotenţa sexuală.

Blocantele betaadrenergice: propranololul, oxprenololul se dovedesc în ultima vreme a fi utile şi în hta renală (42). Indicaţia principală este în hta renală hiperreninemică. Sînt indicate însă şi în hta renală condiţionată volemic pentru faptul că scad debitul cardiac (2 a). Efectul lor antihipertensiv se explică şi prin alte mecanisme decît la nivelul neuronilor betaadrenergici (43). Deoarece creşte rezistenţa periferică, propanololul se dă în asociere cu hidralazina sau diazoxidul. Doza zilnică este de 120 pînă la 2 400 mg/zi. Recent Warren D. J. şi col. comunică 3 cazuri de insuficienţă renală medie — severă cu hta agravate de tratamentul cu betablocanţi, ceea ce arată că este încă necesară o mai amplă verificare pe un număr mare de cazuri înainte de a fi introdus în tratamentul hta renale (44).

O achiziţie modernă în medicaţia antihipertensivă din insuficienţa renală sînt două medicamente cu acţiune vasodilatatorie puternică periferică, înrudite cu tiazida: *diazoxidul şi minoxidilul*, utilizabile şi pe cale orală, în doze fracţionate (16, 24). Deşi reţin sarea, cele două droguri au o puternică acţiune antihipertensivă. Acţiunea lor se completează în mod fericit prin asocierea unui diuretic tiazidic (reduce retenţia hidrosodată) şi a unui betablocant (diazoxidul reduce creşterea rezistenţei periferice indusă de betablocanţi). Propranololul la rîndul său scade greaţa, tahicardia, cefaleea în cazul asocierii cu hidralazina. Doza zilnică pentru diazoxid per os este de 400—800 mg/zi, administrat fracţionat, iar pentru minoxidil 5—10 mg/zi. Minoxidilul are calitatea de a stabiliza ureea, ceea ce permite ca intervalul dintre hemodializele să crească. În fig. 2 am reprezentat principalele medicamente antihipertensive şi diuretice şi asocierile recomandabile între ele.

Encefalopatia hipertensivă este o complicaţie neurologică a hta survenită în momentul unei creşteri tensionale sistolo-diastolice, manifestată prin cefalee, tulburări vizuale, greaţă, vărsături, confuzie, obnubilare. Manifestările de focalizare, mai rare, constau în afazie tranzitorie, hemipareză. Examenul fundului de ochi arată leziuni de gradul III şi IV iar puncţia lombară lichid cefalorahidian sub presiune.

Tratamentul encefalopatiei hipertensive trebuie să acţioneze prompt, de aceea va fi dat numai pe cale parenterală. În acest scop se folosesc: hidralazina 10—20 mg i. m. la 2—4 ore, Raunerwil în doza de 2,5 mg

Scanned with OKEN Scanner

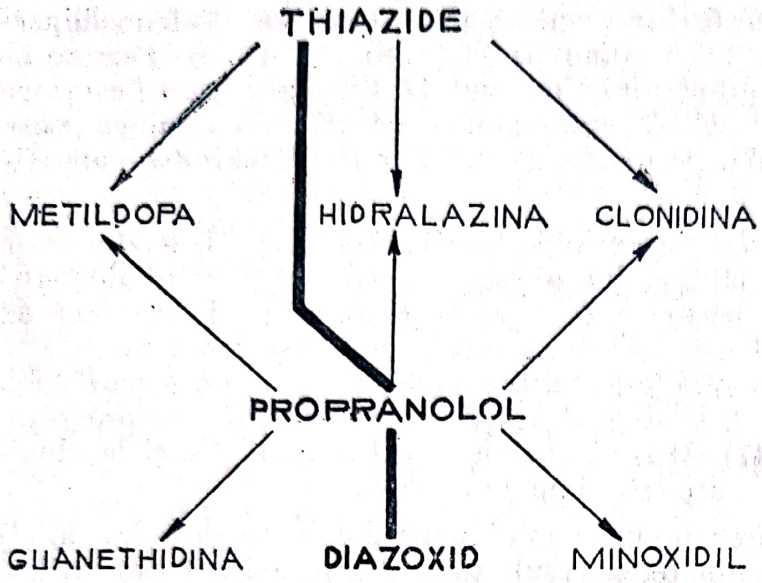


Fig. 2. Principalele medicamente antihipertensive și asocierile recomandabile între ele.
Cifrele I—III indică gradele de severitate (ușoară, medie și severă) ale hta.

I
II
III

i. m. la 6—8 ore, atunci cînd situația permite amînare. Medicamente cu acțiune mai rapidă sînt: ismelin 10 mg pe cale i. v. în injecție unică sau perfuzie, diazoxid (Hyperstat), reputat pentru acțiunea sa rapidă. Se dă în doza de 150—300 mg (45, 46, 31). Se asociază cu furosemid 20—160 mg i. v. (21). Ca adjuvante se administrează fenobarbital, papaverină, glucoză hipertonă.

Rezultatele terapiei medicamentoase. Pe un amplu studiu efectuat pe 600 de bolnavi cu hta renală, Hunt (28) aplică un tratament medicamentos conservator la 366 de bolnavi și obține la 125 din aceștia o TAD mai mică de 90 mmHg. Consideră că în majoritatea cazurilor restricția sodată este un factor de bază la bolnavii cu tratament medicamentos conservator.

Pe 171 de bolnavi cu hta consecutivă unor boli renale cronice, Fröhling P. (20) aplică un tratament conservator în cadrul ambulatorului. Din aceștia, 59 prezentau o insuficiență renală cronică. În cursul terapiei 54 s-au dovedit a fi refractari la tratament, gradul de rezistență fiind direct legat de gradul insuficienței renale. Autorul obține rezultate favorabile la 90% din pacienți (56%) (tabel 2).

Pe o serie de 48 de bolnavi cu hta malignă urmăriți cu tratament la domiciliu, Januszewicz și col. (47) constată o supraviețuire medie de 26,7

Tabel 2

Rezultatele tratamentului de lungă durată la bolnavi cu hta și insuficiență renală cronică consecutive unor boli renale

Diagnostic	Număr de pacienți			
	Total	Din aceștia:		
		Insufic. renală	Rezistenți la tratam.	Rezultate favorabile
Glomerulonefrită cr.	68	22	17	
Pielonefrită cr.	62	29	23	
Nefroangioscleroză	24	6	9	90 (56%)
Hta malignă	7	2	5	

luni și reducerea netă a complicațiilor viscerale cu excepția celor coronariene, indiferent dacă afecțiunea se însoțea sau nu de insuficiență renală.

În momentul în care clearance-ul de creatinină endogenă este de 4—5 ml/min., mijloacele terapeutice conservatoare rămîn ineficiente asupra hta. În aceste condiții hemodializa cronică și transplantul renal rămîn singurele mijloace utilizabile. La majoritatea pacienților cu hemodializă cronică, normalizarea volumului extracelular și a sodiului eșanjabil este urmată de dispariția semnificativă a hta preexistente (1, 9, 48, 49). Numai 10—30% din hta renale nu reacționează favorabil la hemodializă; este vorba de hipertensiunile renale condiționate reninic, care sînt considerate a beneficia de binefrectomie. Crasswell (49) consideră că numărul mare de hta rezistente la hemodializă în statistica unor autori se datorează unei brutale și intempestive hemodialize cu scăderi prea rapide a volemiei și greutății corporale, ceea ce duce la o creștere secundară a reninei plasmatice.

Fig. 3 reprezintă răspunsul hta la hemodializă la 2 bolnavi cu hta și insuficiență renală cronică (A. Silviu, fo. nr. 50158 și A. Elena, fo. nr. 51669).

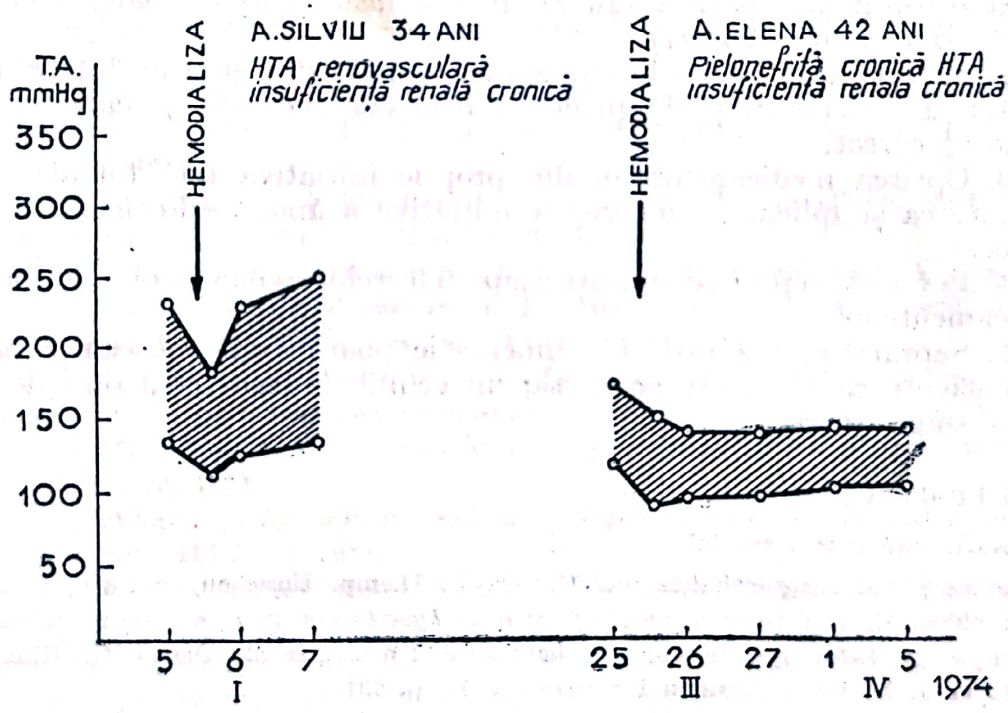


Fig. 3. Răspunsul diferit la hemodializă la 2 bolnavi cu hta și insuficiență renală cr.

Transplantul renal este considerat a avea o bună acțiune de scădere a hta în majoritatea cazurilor (Kolff, Hamburger, Ducrot cit. 50). Din tabelul nr. 3 se poate observa însă că rezultatele transplantului asupra hta sînt variabile.

Cauza reapariției hta după transplant este complexă: procesul de agresiune imună, stenozarea arterelor renale, un aldosteronism secundar sînt unele din ipotezele explicative avansate (52).

Tabel 3

Rezultatele transplantului renal asupra hta din insuficienţa renală cronică

Autorul	Număr de cazuri	
	Transplant renal	Hta normalizată
Potempa (51)	55	33
Medina	16	6
Montandon	11	4
Ducrot (cit. 50)	32	31

*

Nu putem încheia acest capitol fără unele consideraţiuni de ordin practic, menite a atrage atenţia asupra unor greşeli care trebuie evitate în tratamentul hta din bolile renale cronice:

1. Terapia antihipertensivă trebuie urmărită şi la domiciliu, efectuarea ei în condiţii optime cere condiţii pentru recontrol medical operativ şi eficient. Efectuarea cu regularitate a acestui control reuşeşte a evita hipotensiunea ortostatică, apariţia sau agravarea insuficienţei renale, accidentele hipertensive acute (23, 41).

2. Se vor evita schemele terapeutice complicate, greu de înţeles pentru bolnavi, de asemenea şi drogurile cu compoziţie complexă care împiedică un dozaj corect.

3. Oprirea medicamentului din proprie iniţiativă este tot atît de dăunătoare ca şi aplicarea din proprie iniţiativă a unor medicamente mai puternice.

4. Bolnavii trebuiesc avizaţi asupra efectelor secundare importante ale medicamentelor.

5. Supraestimarea sării în alimentaţie poate avea consecinţe tot atît de neplăcute ca şi subestimarea sa; un echilibru atent controlat de medic este absolut necesar.

BIBLIOGRAFIE

11. Insuficienţa renală cronică

1 Blumberg A.: *Langzeitdialyse und Hochdruck*; Therap. Umschau, 29: 346, 1972.

2 a Fröhlich E. D.: *Hemodynamics of the renal hypertension in man*; în: 26 th Hahneman Symposium, 1971; Hypertension: mechanisms and management, Onesti G., Kim. K. E., Moyer J. H. Edit. Grune and Stratton, 1973, p. 601.

2 b Fröhlich E. D.: *The use of beta adrenergic blockade in hypertension*: idem, p. 333.

3 Tarazi R. C.: *Diuretic drugs.: mechanisms of antihypertensive action*; idem, p. 251.

4 Ledingham J. M.: *Ätiologie und Pathogenie der Hypertonie*; Internist, 15: 114, 1974.

5 Brod I.: *Hämodynamik der Hypertonie* în: Aktuelle Hypertonie-probleme. Fr. Volhard Gedächtnistagung, 1972, Herausg. von Losse H. und Kienitz R, p. 84.

6 Davies D. L., Schalekamp M. A., Beevers D. G.: Brown J. J., Briggs J. D., Lever A. F. ş. a.: *Abnormal relation between exchangeable sodium and the renin-angiotensin system in malignant hypertension and in hypertension with chronic renal failure*; Lancet I: 7 805, 683, 1973.

B. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ RENOVASCULARĂ

Harriet P. Dustan

1. Introducere

În cei 23 ani de cînd aortografia translombară a fost recomandată pentru diagnosticul leziunilor stenozante a arterelor ce pornesc din aorta abdominală(1), stenoza de arteră renală a devenit recunoscută ca o importantă cauză de hipertensiune.

Deşi aceste leziuni ocluzive sînt o cauză numeric semnificativă a hipertensiunii, frecvenţa lor nu este foarte mare. Mai mult, diagnosticul definitiv nu este facil, atît timp cît este pus numai pe baza arteriografiei renale, care este scumpă, neplăcută, cerînd spitalizare. De aceea, pentru simplificare, este necesar a fi indicată numai bolnavilor cu hipertensiune renovasculară. Odată cu primele studii descriptive ale acestui tip de hipertensiune, rezolvarea acestei probleme ar părea posibilă. Aceste studii au fost influenţate în mod cert de două publicaţii cu privire la boala renală unilaterală cauzatoare de hipertensiune, apărute înainte de era aortografiei (2, 3) precum şi de categoriile de bolnavi la care s-a pus pentru prima oară diagnosticul ; aceştia, în cea mai mare parte, erau bolnavi cu semne şi simptome sugestive unui tip neobişnuit de hipertensiune arterială. Ulterior, a devenit însă clar, că hipertensivii renovasculari nu pot fi diferenţiaţi precis faţă de alte tipuri de hipertensivi numai pe baza criteriilor clinice şi astfel retrospectiv, anumite considerente cu privire la spectrul larg al hipertensiunii, ar părea de necrezut.

Folosirea pe scară largă a arteriografiei, indicată însă în prezenţa unor modificări urografice, a permis acumularea unei experienţe suficiente pentru a permite evaluarea domeniului hipertensiunii renovasculare, precum şi caracterele sale clinice (4, 5). În 1963, Wilson şi colaboratorii (4) comparau datele găsite la 139 bolnavi cu stenoză de arteră renală cu 127 bolnavi cu hipertensiune esenţială. La toţi a fost executată arteriografia renală. Comunicarea atrăgea atenţia asupra absenţei unor caractere clinice distinctive şi a frecvenţei modificărilor urografice, sugerînd totuşi că o serie de date de ordin clinic ar putea indica la bolnav o probabilitate mai mare a hipertensiunii renovasculare decît a unei hipertensiuni esenţiale. Cu excepţia suflurilor abdominale superioare, aceste date se însoţesc de o hipertensiune „particulară" („inappropriate hypertension") sau o boală vasculară „particulară" („inappropriate vascular disease") (6). Prin hipertensiune „*particulară*" se înţelege că debutul hipertensiunii este la o vîrstă neobişnuită —sau precoce (înainte de 35 ani) sau mai tîrziu (după 50 ani), iar simptomele aterosclerozei preced apariţia hipertensiunii, deoarece ateroscleroza produsă de hipertensiune apare după ani de presiune arterială crescută. Prin boală vasculară „*particulară*", se înţelege o hipertensiune malignă, al

Traducere Georgeta Tomoşoiu.

cărei debut brusc apare la o persoană pînă nu de mult normotensivă și o accelerare bruscă a bolii vasculare.

În 1966, Maxwell, Kaufman și Bleifer (5) comunicau 180 cazuri de hipertensiune esențială și renovasculară, cea de a doua formă fiind împărțită în stenoze aterosclerotice și neaterosclerotice. Ei găsesc că incidența cardiopatiei hipertensive și a insuficienței renale este mult mai ridicată la bolnavii cu leziuni aterosclerotice decît la cei cu hipertensiune esențială, înafara diferențelor privind stadiul hipertensiunii. De asemenea constată că hipokaliemia este corelată cu severitatea, mai curînd decît cu cauza.

Aceste informații servesc pentru a sublinia că hipertensiunea cauzată de stenoza de arteră renală prezintă același spectru larg de semne și simptome ca și alte forme de hipertensiune și că o anamneză de cea mai bună calitate, precum și examenul fizic, pot dovedi cu o probabilitate variabilă că hipertensiunea este produsă printr-o *boală vasculară renală de tip ocluziv.*

2. Tablou clinic

Încă din 1960, în Statele Unite a fost inițiat un studiu cooperativ pe plan național, privind hipertensiunea arterială renovasculară. La acesta, au participat 15 centre, iar totalul bolnavilor hipertensivi studiați a fost de 2 442, dintre care 880 cu stenoză de arteră renală. Au fost evidențiate unele aspecte ale hipertensiunii renovasculare, în comparație mai ales cu hipertensiunea arterială esențială .Deoarece acesta reprezintă cel mai fondat studiu asupra hipertensiunii renovasculare, prezentarea caracteristicilor clinice se va face conform acestuia (7).

Găsirea unei stenoze de arteră renală la un bolnav hipertensiv, nu certifică diagnosticul de hipertensiune renovasculară, astfel că în statistica de referință aprecierea caracterelor clinice ale hipertensiunii renovasculare s-a făcut numai la acei bolnavi la care hipertensiunea a fost vindecată operator. Din 175 bolnavi, 91 au avut leziuni aterosclerotice iar 84 displazie fibroasă. Aceștia au fost comparați cu 339 de hipertensivi esențiali la care urografia intravenoasă și arteriografia renală erau absolut normale, funcție normală a celor doi rinichi conform testelor de separație și absența oricărui semn sugestiv pentru vreo cauză cunoscută de hipertensiune. Rezultatele acestei comparații (tabelul 1) arată în mod clar că nu există caractere clinice distinctive, ci doar un număr de date care sugerează probabilitatea unei hipertensiuni renovasculare.

Privind distribuția după sex, grupul bolnavilor cu displazie fibroasă cuprinde mai mult femei (81%) față de celelalte două grupe, constatare făcută și de statisticile anterioare. De asemenea, cum fusese deja menționat, există un număr semnificativ mai mic de negri în rîndul hipertensivilor renali decît a hipertensivilor esențiali.

Există cîteva diferențe și în ceea ce privește vîrsta. Vîrsta medie a bolnavilor cu hipertensiune esențială a fost de 41 ani, semnificativ mai mare decît cea a bolnavilor cu displazie fibroasă (35 ani). Durata cunoscută a hipertensiunii este mai scurtă în ambele grupe cu hipertensiune renală, față de hipertensivii esențiali, și ca un corolar, au existat un număr semni-

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1

Caracterele clinice ale hipertensiunii esențiale și renovasculare %+

Anamneză	Hta esențială	Ateroscleroză renovasculară	Hta prin displazie fibroasă
Vîrsta—ani	41	50*	35*
Trecutul hipertensiunii-vîrsta de apariție—ani	35	46*	33
durata—ani	3,1	1,9*	2,0*
Sex (femei)—%**	40	34	81*
Rasa (negri)—%	29	7*	10
Agravarea hipertensiunii — %	13	23*	14
Antecedente familiale hipertensiune — +	67	58	41*
fără boli vasculare — %	19	30	46*
Simptome de arteriosclerosis obliterans.	10	20*	6
Examen fizic.			
TA sistolică mmHg	169	181*	174
Fund de ochi (gr. 3 și 4)	12	26*	10
Sufluri—%	7	41*	57*

\+ După Simion, Franklin și Bleifer (7)
* Indică diferență semnificativă ($p<05$ sau $p<01$) față de hipertensiunea esențială
** Procentul bolnavilor în fiecare grupă

ficativ mai mare de hipertensivi esențiali, la care hipertensiunea arterială data de mai mult de 10 ani.

Așa cum a fost amintit în comunicări anterioare, apariția hipertensiunii după vîrsta de 50 ani, este mai frecventă la bolnavii cu stenoze aterosclerotice, decît la hipertensiunile esențiale. Surprinzător, nu s-a notat nici o diferență între hipertensivii esențiali și acei cu displazie fibroasă, în cazul cînd hipertensiunea apăruse înainte de 20 ani.

Deși antecedentele familiale hipertensive nu au fost atît de distinctive, o trăsătură, de fapt o impresie anterioară, ar fi incidența semnificativ mai redusă a antecedentelor familiale hipertensive ca și a accidentelor vasculare cerebrale, cardiopatii ischemice, diabet și boli renale la bolnavii cu displazie fibroasă, față de cei din celelalte două grupe. De asemenea, așa cum era și de așteptat, cei cu stenoză de arteră renală aterosclerotică, cei mai în vîrstă, și cei care avuseseră un nivel mai crescut al colesterolului seric, avuseseră în antecedente mai multe infarcte de miocard sau accidente vasculare cerebrale, precum și simptome de arterită.

Pentru cele trei grupe—hipertensivi esențiali, stenoze aterosclerotice și fibroase—media presiunilor arteriale a fost 169/109, 181/108 și 174/108 mmHg. Numai presiunea sistolică pentru hipertensiunea renovasculară aterosclerotică a fost semnificativ diferită. Deși presiunile diastolice medii au fost similare pentru cele 3 grupe, acei cu stenoze aterosclerotice au prezentat retinopatie exudativă sau hemoragică cu sau fără edem papilar (Keith, Wagener, Barker, stadiul 3 și 4) într-o proporție mult mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

Suflurile abdominale merită o importanță specială din cauza capacității lor potențiale de a indica acei bolnavi cu stenoză de arteră renală. Suflurile abdominale sau în flancuri au fost găsite la 41% din bolnavii cu ateroscleroză și 57% din acei cu displazie fibroasă, în contrast cu numai 7% la bolnavii cu hipertensiune esențială.

3. Modificări urografice

Deși datele urografice, ca și caracteristicile clinice, în hipertensiunea renovasculară nu sînt absolute, urografia intravenoasă, prin ușurința de execuție cît și prin larga sa utilizare, poate fi considerată o prelungire a examenului clinic a oricărui bolnav hipertensiv.

Concluziile studiului cooperativ asupra urografiei în afecțiunile arteriale renale unilaterale au fost deja publicate și vor fi rezumate aici (tabelul 2).

Tabel 2

Frecvența modificărilor urografice la bolnavii cu hipertensiune esențială și stenoză de arteră renală

	% Urografii anormale	Modificări — % de bolnavi		
		Timp de apariție	Concentrație tardivă	Mărime
Hipertensiune esențială	11,4	2,0	4,3	5,6
Stenoză de arteră renală				
50%**	22,3	5,6	7,2	5,6
50—80%	64,0	47,7	24,9	26,6
80—99%	82,8	60,5	49,0	36,0
100%	95,7	80,8	67,8	74,3

** Gradul stenozei apreciat după arteriografie.

Au fost studiate urografiile minutate a 771 hipertensivi esențiali și 398 bolnavi cu stenoză de arteră renală. Filmele au fost considerate acceptate pentru studiu, dacă calitatea lor permitea o măsurare corectă a dimensiunilor renale, aprecierea inegalității timpului de apariție calicial a substanței de contrast și estimarea diferențelor în concentrația substanței de contrast pe filmele tardive. Comparația nu s-a făcut numai între hipertensiunea arterială esențială și cea renală, ci în cazul ultimei constatările au fost prezentate în funcție de gradul stenozei, asemănător arteriografiei renale: mai puțin de 50%, 50—80%, 80—99% sau completă.

Inegalitatea dimensională a rinichilor, diferențele în timpul de apariție calicial pe filmele precoce precum și în concentrația substanței de contrast pe filmele tardive, au fost considerate ca fiind cele mai importante date urografice în stenoza de arteră renală. Alte elemente ce pot fi prezente

la unii bolnavi, au fost considerate ca incerte. Deoarece în mod normal rinichiul stîng este mai lung decît cel drept, inegalitatea de mărime a fost considerată ca semnificativă dacă rinichiul stîng era cu 2 cm mai lung decît cel drept, sau cel drept cu 1,5 cm mai lung decît cel stîng. Inegalitatea privind timpul de apariție calicial a fost considerat semnificativ dacă exista o diferență de cel puțin 1 minut între cele două părți.

Din cei 771 bolnavi cu hipertensiune esențială, 11,4% au prezentat modificări urografice; în 5,6% a existat o inegalitate în mărime, în 2% în timpul de apariție calicial și în 4,3% a existat hiperconcentrație pe filmele tardive. Practic, nu a existat mai mult de una din cele trei modificări majore.

În grupa hipertensiunilor renale, la cei cu stenoză sub 50%, urografia a fost anormală într-o proporție de 22,3% pentru gradele mai mari de stenoză însă (> 50—100%), cifra urografiilor anormale a crescut pînă la 78,2%, fiind întîlnite adesea, mai mult decît o singură modificare (din cele trei amintite). Considerînd separat fiecare dată în acest subgrup 38,6% au prezentat o inegalitate în dimensiuni, 59% în timpul de apariție calicial și 42,4% au prezentat hiperconcentrație. Nu este surprinzător faptul că odată cu creșterea gradului stenozei, frecvența modificărilor urografice unice sau combinate crește. În cazul stenozelor sub 50% a existat o frecvență ușor crescută privind inegalitatea timpului de apariție (5, 6) și hiperconcentrarea (7,2%) față de ceea ce s-a observat în hipertensiunea esențială, și numai unul din acești bolnavi a prezentat mai mult decît o singură modificare urografică. Din contra, atunci cînd stenoza producea o îngustare luminală de 80—99%, 83% din bolnavi au prezentat modificări urografice. Întîrzierea timpului de apariție, singur sau în combinație, a fost cel mai frecvent întîlnit iar 65% din bolnavi prezentau două sau mai multe modificări.

4. Diagnostic

Măsurarea *activității reninei* în plasma venoasă renală a înlocuit în mare măsură toate celelalte teste folosite pentru diagnosticul hipertensiunii produse de stenoza arterei renale. La bolnavii cu leziuni unilaterale, găsirea unei activități a reninei, substanțial crescute în sîngele venos al rinichiului afectat, a fost urmată la toți bolnavii de un rezultat postoperator favorabil asupra tensiunii arteriale (8—17). O situație diferită o constituie leziunile bilaterale la care nu există nici o posibilitate de recunoaștere a contribuției reninei din partea fiecărui rinichi. Chiar dacă există o indicație de „*lateralizare*", rinichiul cu valoare mai coborîtă poate avea o secreție activă de renină, chiar dacă aceasta este la un nivel mai scăzut față de rinichiul opus.

Activitatea reninei în sîngele venos renal reflectă nivelul reninei în sîngele circulant, nivelul excreției urinare (18) și limfatice (19), precum și nivelul obținut prin liberarea reninei (20). Astfel pare logic de a sugera că evidențierea unui factor renal în hipertensiunea ce însoțește stenoza de arteră renală ar putea fi condiționat de demonstrarea că renina ar fi secretată de unul sau ambii rinichi. Mai mult chiar, diferite studii de laborator au arătat că rinichii ar fi capabili de a epura sîngele de renină (20) iar Stockig și alții (17) au propus la bolnavii cu stenoze unilaterale, ca criteriu de apre-

Scanned with OKEN Scanner

ciere a curabilității chirurgicale a hipertensiunii, dovada liberării de renină de către rinichiul afectat și a epurării de renină de către rinichiul rămas neafectat. Măsurarea activității reninei în sîngele arterial, precum și în ambele vene renale, dovedește o apreciere cantitativă a contribuției fiecărui rinichi la renina circulantă.

Experiența noastră cu privire la aceasta, arată că cercetarea reninei separat la cei doi rinichi permite a aprecia dacă rinichiul respectiv este liberatorul de renină, are rol de epurare sau nu intervine în nici un fel în funcția reninei.

5. Tratamentul chirurgical comparativ cu cel medical

Tratamentul chirurgical: hipertensiunea ce însoțește stenoza de arteră renală, adesea se remite în urma tratamentului chirurgical, după cum și un tratament medicamentos antihipertensiv poate controla cu succes valorile tensionale. Fiind prezentate cele două tipuri de tratament, există o serie de factori ce condiționează indicația unuia față de celălalt. Primul este reprezentat de însăși leziunea; tipul său — dacă este aterosclerotică sau neaterosclerotică; istoria sa naturală—dacă este progresivă sau neprogresivă și extinderea sa — dacă este strict localizată la artera renală principală sau extensivă, interesînd și ramurile. De asemenea vîrsta bolnavului, deoarece tratamentul chirurgical comportă un risc mai ridicat la persoane în vîrstă. Ca o completare la aceasta, cînd leziunea este aterosclerotică, simptomele unei boli arteriale ocluzive extrarenale sînt importante de cunoscut, deoarece prezența aterosclerozei coronariene și/sau cerebrale sporește riscul operator. În sfîrșit, există de obicei, unele aprecieri asupra faptului dacă leziunea este cauza hipertensiunii sau doar coexistă cu aceasta.

Alături de aceste considerente mai există alte două care influențează decizia privind terapia. Unul din acestea constă în faptul că atunci cînd procedeul chirurgical este reușit, hipertensiunea este vindecată, în timp ce medicamentele antihipertensive nu fac decît să o controleze, fără a se putea obține vindecarea. Al doilea aspect privește efectele nedorite ale tratamentului medicamentos după mai mulți ani de folosință. Deși aceste medicamente s-au dovedit inofensive în timpul mai multor ani, trebuie amintit faptul că folosirea lor de lungă durată impune o oarecare grijă în privința eventualelor efecte secundare pe care le-ar putea avea. În atare condiții, operația rămîne tratamentul de ales ori de cîte ori aceasta este posibilă din punct de vedere tehnic și nu este contraindicată de prezența unei boli arteriale ocluzive extrarenale, hipertensiunea fiind, se pare, cauzată de stenoză.

1. Tipul leziunii

Cunoașterea tipului leziunii este importantă deoarece leziunile diferă din punct de vedere al istoriei lor naturale; cele mai multe sînt potențial progresive, în timp ce una singură, fibroplazia medie, pare a ajunge la maximum de stenoză, în momentul cînd este descoperită (22). Pentru unele grade procedeul chirurgical — dacă urmează a fi făcut — va depinde de ceea

Scanned with OKEN Scanner

ce se știe în legătură cu potențialul progresiv al stenozei, acesta la rîndul său fiind condiționat de diagnosticul arteriografic al tipului de leziune (vezi mai jos).

Un alt aspect în legătură cu aceasta, privește diagnosticul diferențial între *ateroscleroză* și *displazia fibroasă*. Aceasta deoarece hipertensiunea ce însoțește stenozele aterosclerotice nu răspunde atît de bine la tratamentul chirurghical ca cea din displazia fibroasă. Asupra acestui punct, există o evidență foarte clară. Astfel, în 1967, o trecere în revistă a tuturor statisticilor care separau bolnavii tratați chirurgical după tipul leziunii stenozante: *ateroscleroză* sau *displazie fibroasă*, evidența că la cei 140 bolnavi cu stenoze aterosclerotice, hipertensiunea a fost vindecată sau ameliorată în proporție de 74%, iar pentru grupul de 104 cu displazie fibroasă, această cifră a fost 92%.

În mod obișnuit, tipul leziunii poate fi stabilit cu certitudine după semnele arteriografice, așa după cum am accentuat în repetate rînduri (22, 24, 25). Experiența amplă și bogată a două centre Mayo Clinic și Cleveland Clinic, privind patologia arterială renală, a permis întocmirea unei clasificări a leziunilor, bazată pe localizarea predominentă și pe tipul de țesut predominent (26). Există două leziuni ale intimei: *ateroscleorza* și *fibroplazia intimei*; patru leziuni ale mediei: *fibroplazia medie, cu anevrisme, hiperplazia medie* (fibroasă și /sau musculară), *disecția medie* și *fibroplazia perimedie*. În sfîrșit există o leziune rară — *fibroplazia periarterială* (adventicială).

Ateroscleroza apare în primul rînd la persoane după vîrsta de 40 ani. Este situată în mod obișnuit în segmentul proximal al arterei renale și se prezintă ca o stenoză circumferențială, simetrică sau ca o leziune asimetrică (fig. 1). Dacă stenoza este importantă, există dilatație poststenotică. Complicațiile acestei leziuni sînt trombozele și disecția. În primul caz, coloana substanței de contrast sfîrșește brusc după decolarea arterei și adesea poate exista o umplere întîrziată a ramurilor arteriale distale pe calea circulației colaterale. În cea de a doua circumstanță artera este neregulat dilatată dincolo de stenoză în contrast cu dilatația netedă poststenotică — și rar se poate vedea un extralumen.

Fibroplazia intimei apare în copilărie și la adulții tineri. Se prezintă ca o stenoză simetrică a arterei renale principale sau a ramurilor sale primare (fig. 2 și 5). Adesea este afectată originea arterei celiace, după cum poate exista, la fel de bine, un segment lung îngustat al aortei. De obicei există o dilatație poststenotică.

Fibroplazia mediei reprezintă tipul cel mai comun de boală arterială renală neaterosclerotică. Apare mult mai frecvent la femeie față de bărbați, obișnuit între 30—50 ani. Aceasta este leziunea care prezintă un aspect arteriografic specific în „*șirag de perle*“ (fig. 3). Perlele sînt de fapt anevrisme care rezultă dintr-un defect structural strict localizat al mediei și intimei; aceste modificări alternează cu o hiperplazie a țesutului fibros cu aspect de creste neregulate. Anevrismele reprezintă „perlele“ iar crestele neregulate „*șiragul*“. De obicei prima porțiune a arterei renale este cruțată, astfel că leziunea este evidentă în cele 2/3 distale, și adesea cuprinde și ramurile sale.

Hiperplazia mediei reprezintă o dezvoltare în exces a țesutului fibros și/sau a țesutului muscular la nivelul mediei. Arteriografic, nu poate fi diferențiată de fibroplazia intimei și se prezintă ca stenoză simetrică a arterei renale principale sau a ramurilor sale primare (fig. 4). De asemenea ca și fibroplazia intimei se întîlnește în special în copilărie și la adulții tineri.

Disecția mediei poate apare în orice punct de-a lungul arterei renale principale, putînd a se extinde și în ramurile acesteia. Aceasta reprezintă un anevrism disecant localizat, care adesea poate fi asociat cu o proliferare a țesutului intimei, așa cum se întîlnește în fibroplazia intimei, sau cu un anume grad de hiperplazie musculară. Arteriografia renală este distinctivă (fig. 5). La o privire superficială poate fi confundată cu o dilatație poststenotică, dar un studiu atent arată de fapt o dilatație neregulată, în contrast cu aspectul neted al tipului poststenotic. Nu poate fi confundată nici cu fibroplazia mediei cu multiplele sale anevrisme rotunde.

Fibroplazia perimedie este o boală a femeii tinere; în cazuistica noastră ea s-a întîlnit frecvent la bolnavi mai tineri de 35 ani (25). Reprezintă o leziune stenozantă severă, avînd, se pare, predilecție pentru artera renală dreaptă, iar cînd apare bilateral este de obicei mai importantă pe latura dreaptă (fig. 6). Leziunea se prezintă ca un guler dens de țesut de colagen care se dezvoltă în periferie și se extinde în interior înlocuind zonele cele mai centrale ale mediei. Bogăția țesutului de colagen variază întrutotul cu segmentul afectat, această variație justificînd modificările arteriografice. Fibroplazia perimediei, asemănător fibroplaziei mediei, produce o fragmentare a arterei. Aceste două tipuri de leziuni reprezintă cele mai obișnuite boli arteriale renale neaterosclerotice, iar aspectul moniliform al arterei, întîlnit în ambele situații, justifică descrierea arteriografică comună în „*șirag de perle*“ (27). Diferența în ceea ce privește istoria naturală a acestor două leziuni (22) face o distincție între ele de o capitală importanță. „Perlele“ din fibroplazia mediei reprezintă arii localizate unde grosimea țesutului colagen este mai redusă față de suprafețele adiacente-șiragul. În mod curent cele două leziuni pot fi diferențiate cu ușurință, deoarece anevrismele din fibroplazia mediei sînt mai largi decît capătul proximal al arterei rămas neafectat, în timp ce „*patul*“ hiperplaziei perimediei este întotdeauna mai mic.

2. Istoria naturală a leziunilor arteriale renale

Încă din timpul primelor cercetări privind afecțiunile arteriale renale a existat o preocupare permanentă privitor la faptul că dacă operația nu este efectuată prompt, stenoza ar putea progresa conducînd la o insuficiență renală ireversibilă, iar anevrismele s-ar putea rupe. Cu toate acestea, nu toți bolnavii au acceptat intervenția chirurgicală iar arteriografiile iterative au furnizat informații cu privire la istoria naturală a acestor leziuni arteriale.

Aceste date au prezentat un avantaj real în special în leziunile aterosclerotice și fibroplazia mediei, considerate ca afecțiunile cele mai comune. Astfel, în studiul nostru de urmărire la distanță (22) am găsit că la 14 din cei 39 bolnavi cu ateroscleroză, stenoza a progresat într-un interval de 6 luni pînă la 10 ani de la prima arteriografie, în timp ce numai la 2 din 40 bol-

Scanned with OKEN Scanner

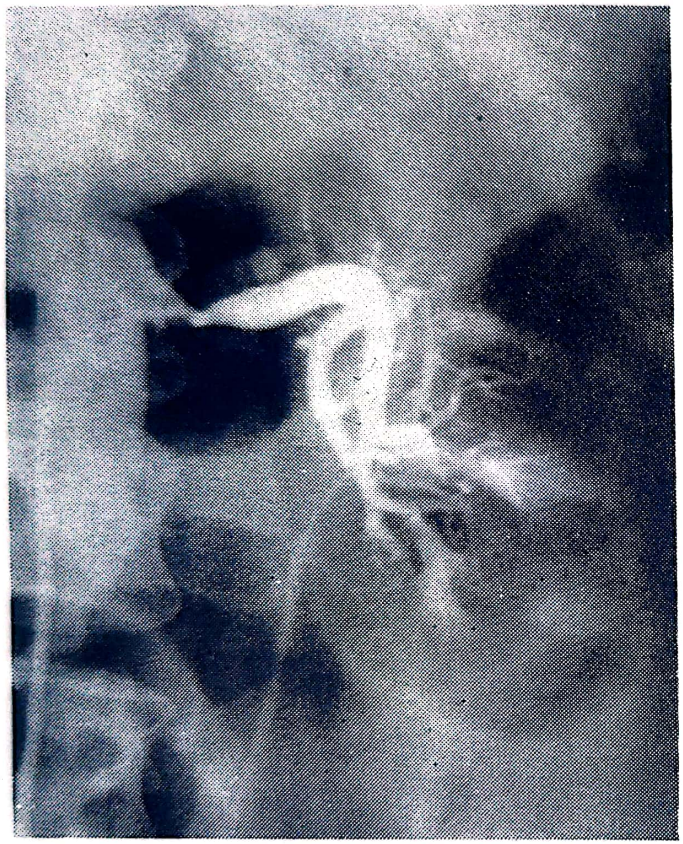


Figura 1. Arteriografie renală selectivă : îngustare asimetrică (indicată de săgeată) prin placă ateromatoasă în prima porțiune a arterei, cu dilatație poststenotică. Prezența plăcii a fost confirmată intraoperator-endarterectomie (după Mc. Cormack. J. (24), cu drept de reproducere).

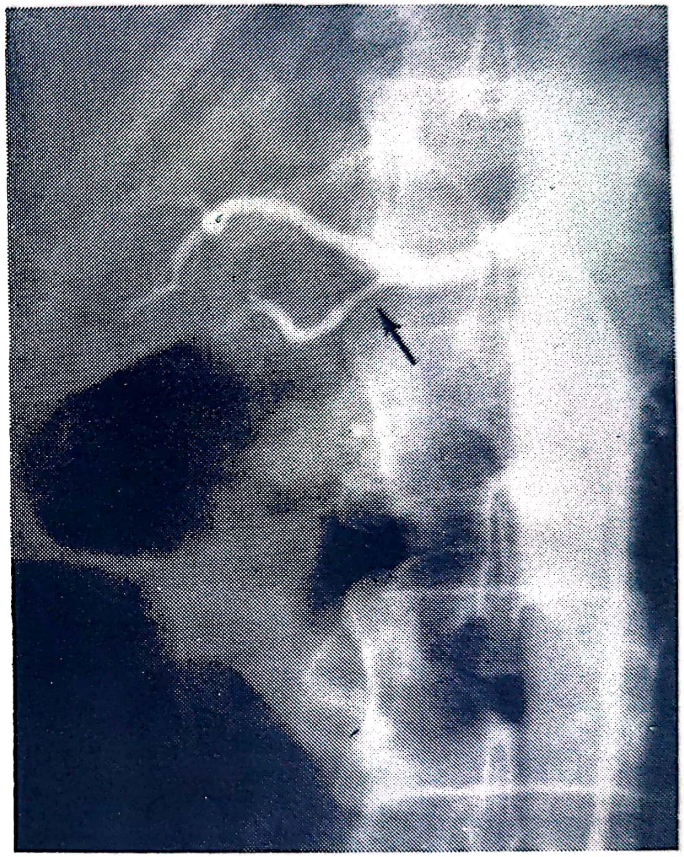


Figura 2 Arteriografie renală selectivă : fibroplazie a intimei interesînd ramul principal (săgeata) a arterei renale drepte. Imagine precoce luată imediat după injectarea substanței de contrast, cu evidențierea unei circulații arteriale sărace la periferie (după H.P. Dustan (31), cu drept de reproducere.)

Scanned with OKEN Scanner

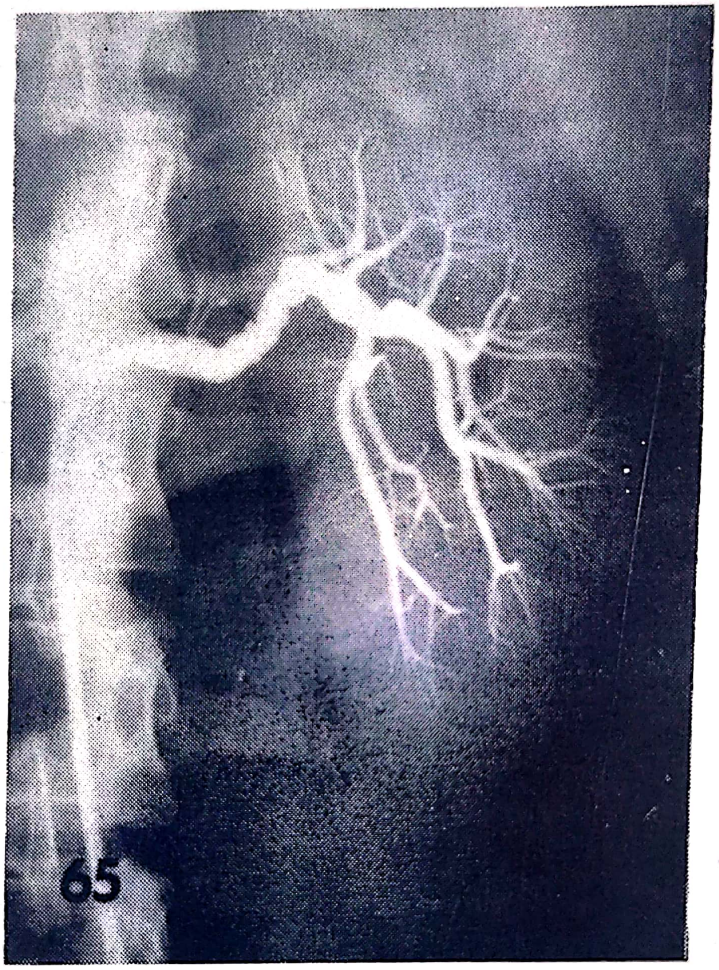


Figura 3. Arteriografie renală selectivă : fibroplazie a mediei arterei renale stîngi ; aspect de „șirag de perle" caracteristic acestui tip de leziune (după H.P. Dustan (31), cu drept de reproducere)

Scanned with OKEN Scanner

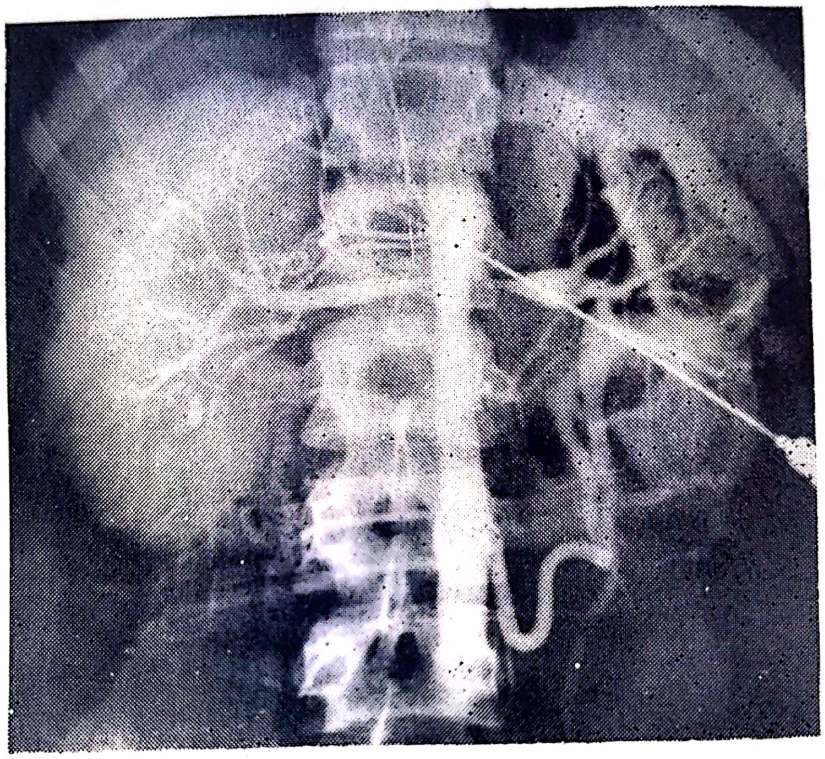


Figura 4. Aortografie translombară de o excepțională calitate, care evidențiază stenoze simetrice a primei porțiuni a ambelor artere renale, produse prin hiperplazie a mediei. În plus alte modificări, adesea asociate cu stenoza de arteră renală, la tînăr: un segment lung stenozat al aortei abdominale, o rețea fină de colaterale spre rininichiul drept și o arteră mezenterică inferioară lărgită, suplinind circulația colaterală spre rinichiul stîng (după Mc. Cormack LJ (24), cu drept de reproducere).

Scanned with OKEN Scanner

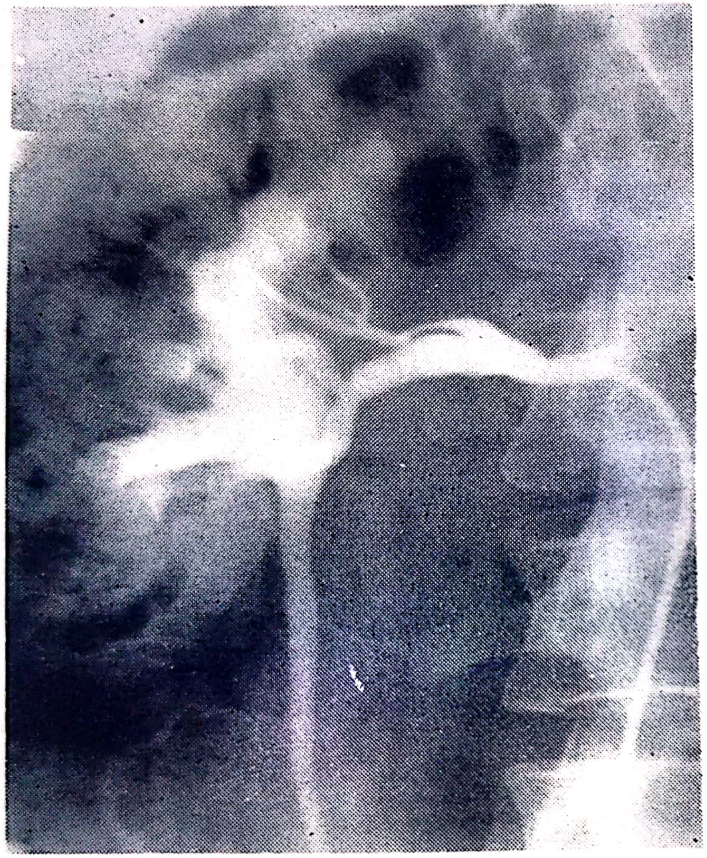


Figura 5. Arteriografie selectivă : disecție a mediei arterei renale drepte, ocupînd 2/3 distale din trunchiul principal și prima porțiune a ramului polar superior. Segmentul ramului distal către disecție este îngustat prin fibroplazia intinei (după H.P. Dustan (31), cu drept de reproducere).

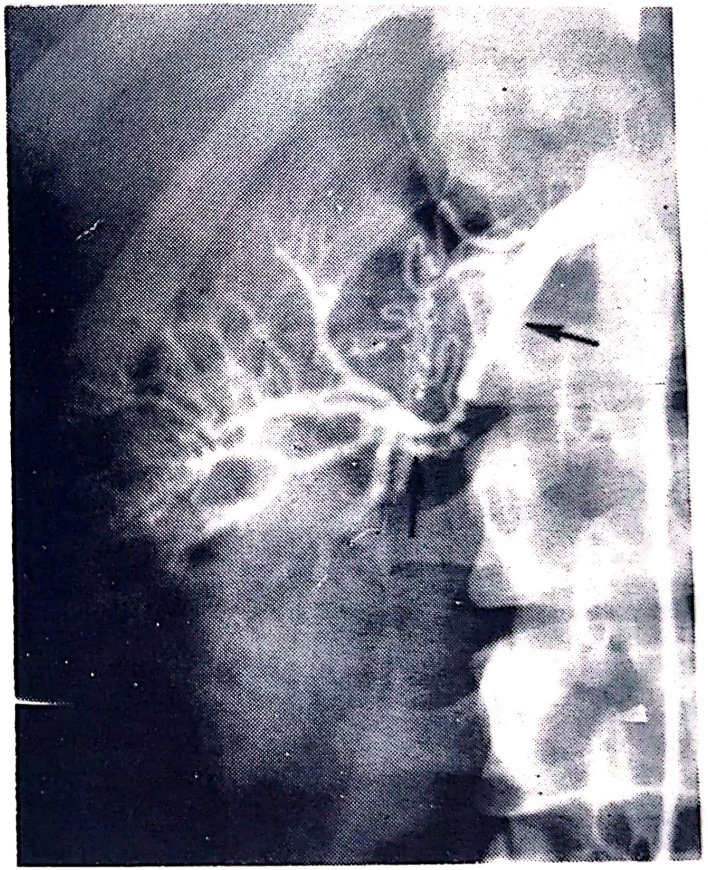


Figura 6. Fibroplazia perimediei arterei renale drepte (între săgeți) : stenoza este importantă fiind însoțită de o circulație colaterală evidentă. Stenoza este variabilă, cu aspect moniliform, dilatațiile nu sînt anevrismale ca în fibroplazia mediei (vezi fig. 3 pentru comparație) (după Mc. Cormack LJ (24), cu drept de reproducere)

Scanned with OKEN Scanner

navi cu fibroplazie medie a existat vreun semn sugestiv de progresiune. Această experiență cu fibroplazia mediei a temperat teama cu privire la ruptura potențială a anevrismelor existente, fiind acceptată ideea că atît timp cît membrana elastică externă rămîne intactă, riscul rupturii ar fi minim. Celelalte tipuri de leziuni mult mai puțin frecvente, comparativ cu ateroscleroza și fibroplazia mediei, nu au permis o urmărire atît de atentă. În plus, atît timp cît aceste leziuni afectează cu precădere persoanele tinere, fiind de cele mai multe ori strict localizate, și în concluzie operabile, proporția bolnavilor tratați chirurgical în această categorie este mult mai mare față de bolnavii cu leziuni aterosclerotice și fibroplazie a mediei.

3. Extinderea leziunii

Extinderea leziunii influențează adesea deciziile privind tratamentul medical sau chirurgical. De obicei, ateroscleroza, fibroplazia intimei și hiperplazia intimei afectează prima porțiune a arterei renale și se pretează astfel la endarterectomie, rezecție sau grefă „bypass". Din contra, fibroplazia mediei și perimediei apare în 2/3 distale a arterei renale principale, obișnuit afectează un segment destul de lung și adesea se extinde în ramuri. Datorită acestui fapt, este dificil sau chiar imposibil de a îndepărta sau ocoli obstrucția. Mai mult, aceste leziuni adesea sînt bilaterale. Se consideră deci că dacă o operație unilaterală eșuează și nefrectomia este necesară, rinichiul restant este de asemenea afectat și posibilitatea înrăutățirii hipertensiunii nu poate fi exclusă. Dacă disecția mediei este localizată la artera renală principală nu există nici o dificultate tehnică ; în cazul în care aceasta se extinde și la ramuri nu poate fi corectată.

4. Vîrsta și asocierea unei alte afecțiuni vasculare

Pentru mai multe considerente vîrsta bolnavului intervine semnificativ în luarea unei decizii asupra tipului de tratament. Cei mai mulți bolnavi hipertensivi tineri cu o afecțiune arterială renală sînt indemni de orice altă boală organică. Ei pot rezista la o operație majoră, putînd deci beneficia de aceasta mult mai mult decît cineva în vîrstă. Nu numai că indicația operatorie este mai judicioasă la persoanele cu leziuni neaterosclerotice, comparativ cu cei cu ateroscleroză, dar în același timp șansele lor de vindecare sînt mai mari.

Bolnavii cu stenoze de arteră renală aterosclerotice, în mod curent prezintă leziuni de aceeași natură și în alte teritorii, astfel că nu rareori ei sînt purtătorii unui infarct de miocard, sau angine pectorale. Pentru aceștia riscul operator este mult ridicat. Un exemplu în acest sens îl constituie și experiența noastră personală în legătură cu tratamentul chirurgical al hipertensiunii renovasculare la 99 bolnavi : 10 au decedat în perioada imediat postoperatorie dintre care 7 erau bolnavi cu ateroscleroza arterei renale și care prezentaseră accidente trombotice și în alte teritorii vasculare. (28). Una din concluziile studiului cooperativ asupra hipertensiunii renovasculare indică că mortalitatea postoperatorie în cazul stenozelor neaterosclerotice a fost de 5% din 124 bolnavi operați, comparativ cu cifra de 14% din 188 bolnavi cu leziuni aterosclerotice (7).

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, judecînd riscul și beneficiul potențial al tratamentului chirurgical, este necesar a se aprecia și durata beneficiului posibil. Pentru o persoană tînără cu leziuni neaterosclerotice, un tratament chirurgical reușit din punct de vedere tehnic, face ca șansa vindecării hipertensiunii pentru tot restul vieții să fie de 70 pînă la 80% (7, 25). Pentru un bolnav în vîrstă cu leziuni aterosclerotice tratamentul chirurgical poate vindeca hipertensiunea numai în 50% din cazuri, durata vindecării fiind scurtată prin existența sau apariția complicațiilor aterosclerotice extrarenale (28).

În ceea ce privește forma malignă a hipertensiunii renovasculare există un consens unanim în conduita terapeutică și anume acești bolnavi nu vor fi operați decît după un prealabil tratament cu medicamente antihipertensive. Chiar dacă nu se obține normalizarea presiunii arteriale, orice reducere a acesteia este totuși un beneficiu în forma de hipertensiune malignă, ca dealtfel și în alte tipuri. Dacă semnele de insuficiență cardiacă sînt prezente, acestea vor fi tratate preoperator.

Odată stabilit procedeul chirurgical în funcție de tipul leziunilor existente, o deviză simplă de ordin practic este aceea ca bolnavii selecționați pentru tratamentul chirurgical să dispună de o sănătate generală destul de bună pentru a le permite să reziste la o intervenție chirurgicală de anvergură și să fie destul de tineri încă, pentru a realiza un beneficiu de lungă durată.

Tratamentul medical. Eficacitatea medicației antihipertensive în hipertensiunea ce însoțește stenoza de arteră renală a fost demonstrată în mod clar (28, 29, 30). Acest mijloc reprezintă alternativa terapeutică disponibilă în prezent, în cazul în care tratamentul chirurgical nu este posibil. Cu ani în urmă, exista părerea generală că hipertensiunea renovasculară este mai rezistentă la tratamentul medicamentos, comparativ cu hipertensiunea esențială ; experiența ulterioară a arătat că aceasta nu ar fi valabil decît pentru Sheps și col. (29), iar noi am demonstrat că cei mai mulți bolnavi pot fi menținuți cu o presiune arterială normală sau aproape normală, mulți ani la șir. Este bine cunoscut, că răspunsul la medicația antihipertensivă este slab în cazul formei maligne a hipertensiunii renovasculare, după cum aceeași rezistență la tratament se întîlnește adesea și în cursul formelor maligne a hipertensiunilor esențiale, de unde impresia că stenoza de arteră renală nu ar adăuga nimic distinctiv.

În concluzie, există două modalități terapeutice pentru hipertensiunea secundară stenozei de arteră renală. Tratamentul chirurgical are ca scop îndepărtarea factorului presor renal fie prin nefrectomie fie printr-un procedeu de revascularizație. Reușita acestuia duce la vindecarea hipertensiunii. Tratamentul medical controlează valorile tensionale, fără a vindeca însă hipertensiunea.

Tratamentul chirurgical este mai indicat la bolnavii cu displazie fibroasă decît la acei cu leziuni aterosclerotice. Un număr de factori condiționează alegerea tratamentului. Aceștia se referă la tipul de leziune — dacă este displazie fibroasă sau ateroscleroză—dacă leziunea este potențial evolutivă, extinderea leziunii, dacă este strict localizată sau cuprinde un segment lung al arterei renale cu extindere în ramurile principale, vîrsta bolnavului,

Scanned with OKEN Scanner

prezența leziunilor de ateroscleroză în teritorii extrarenale și dacă există o creștere a activității reninei în sîngele venos renal sau periferic.

BIBLIOGRAFIE

1 Smith P. G., Rush T. W., Evans A. T.: *The technique of translumbar arteriography*, JAMA 198: 255, 1951.

2 Sensenbach W.: *Effects of unilateral nephrectomy in treatment of hypertension*; Arch. Intern. Med. 73: 123, 1944.

3 Perera G. N., Haelig A. W.: *Clinical characteristics of hypertension associated with unilateral renal disease*; Circulation 6: 349, 1952.

4 Wilson L. L., Dustan H. P., Page I. H., Poutasse E. F.: *Diagnosis of renal arterial lesions*; Arch. Intern. Med. 112: 270, 1963.

5 Maxwell M. H., Kaufman J. J., Bleifer K. H.: *Stenosing lesions of the renal arteries*; Postgrad. Med. 40: 247, 1966.

6 Dustan H. P., Page I. H.: *Renal hypertensive subject: clinical characteristics*; Amer. J. Surg. 107: 35, 1964.

7 Simon N. M., Franklin S., Bleifer K. H., Maxwell M. H.: *Clinical characteristics of renovascular hypertension*; JAMA 220: 1 209, 1972.

8 Helmer O. M., Judson W. E.: *The presence of vasoconstrictor and vasopressor activity in renal vein plasma of patients with arterial hypertension*; Hypertension 8: 38, 1960.

9 Judson W. E., Helmer O. M.: *Diagnostic and prognostic values of renin activity in renal venous plasma in renovascular hypertension*; Hypertension 13: 79, 1965.

10 Winer B. M., Lubbe W. F., Simon M., Williams J. A.: *Renin in the diagnosis of renovascular hypertension*; JAMA 202: 139, 1967.

11 Michelakis A. M., Foster J. H., Liddle G. W., Rhamy R. K., Kuchel O., Gordon R. D.: *Measurement of renin in both renal veins*; Arch. Intern. Med. 120: 444, 1967.

12 Fitz A.: *Renal venous renin determinations in the diagnosis of surgically correctable hypertension*; Circulation 36: 942, 1967.

13 Woods J. W., Michelakis A. M.: *Renal vein renin in renovascular hypertension*; Arch. Intern. Med. 122: 392, 1968.

14 Bath N. M., Gunnell J. C., Jr., Robinson R. R.: *Plasma renin activity in renovascular hypertension*; Am. J. Med. 45: 381, 1968.

15 Simmons J. L., Michelakis A. M.: *Renovascular hypertension: the diagnostic value of renal vein renin ratios*; J. Urol. 104: 497, 1970.

16 Strong C, G., Hunt J. C., Sheps S. G., Tucker R. M., Bernatz P. E.: *Renal venous renin activity. Enhancement of sensitivity of lateralisation by sodium depletion*; Amer. J. Cardiol. 27: 602, 1971.

17 Stockigt J. R., Collins R. D., Noakes C. A., Schambelan M., Biglieri E. G.: *Renal vein renin in various forms of renal hypertension*; Lancet 1: 1 194, 1972.

18 Brown J. J., Davies D. L., Lever A. F., Lloyd A. M., Robertson J. I. S., Tree M.; *A renin like enzyme in normal human urine*; Lancet 2: 709, 1964.

19 Lever A. F., Peart W. S.: *Renin and angiotensin-like activity in renal lymph*; J. Physiol. 160: 548, 1962.

20 Hosie K. F., Brown J. J., Harper A. M., Lever A. F., Macadam R. F., Mac Gregor J., Robertson J. I. S.: *The release of renin into the renal circulation of the anesthetized dog*; Clin. Sci. 38: 157, 1970.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VII

HIPERTENSIUNEA ENDOCRINĂ

Constantin I. Negoiță

Introducere

Cercetările clinico-experimentale din ultimii ani au dezvoltat cunoștințele cu privire la hta endocrină, demonstrînd, în cadrul sistemului renină-angiotensină-aldosteron, strînsele legături care există între rinichi și suprarenală (1). Mai mult ca în alte forme de hta secundară, mecanismul patogenic este cunoscut, ceea ce oferă șansele unei terapii cauzale eficiente (2). Totuși, frecvența hta endocrine este apreciată a fi, în medie, 3% (Jahnecke) (2) cu oscilații între 0,5% (Bock K. D.) și 5,95% (Losse H.) (cit. 3) din totalul hipertensivilor.

Tabelul 1 redă clasificarea hta endocrine.

Tabel 1

Clasificarea hipertensiunii endocrine

A. Hta suprarenaliană		
	1. adrenomedulară :	**feocromocitom**
	2. adrenocorticală :	**aldosteronismul primar (sindromul Conn)**
		sindromul mineralocorticoid
		sindromul Cushing
B. Hipertireoza		
C. Acromegalia		
D. Hiperparatiroidismul primar		

Dacă hipertireoza face parte, prin creșterea debitului cardiac, din hta cardiovasculare iar incidența hta în acromegalie și hiperparatiroidismul primar este rară (2), de fapt hta de origine suprarenaliană domină prin trei endocrinopatii (4) : feocromocitomul (producție mărită de catecolamine), aldosteronismul primar (producție în exces de mineralocorticoizi) și sindromul Cushing (producție mărită de glucocorticoizi). Se poate vorbi de o hta adrenomedulară (feocromocitomul) și o hta adrenocorticală, cu două variante (5) : 1) prin mineralocorticoizi („Mineralokortikoid-Hochdruck" — D. Klaus) : aldosteronismul primar și sindromul mineralocorticoid (sindromul adrenogenital) și 2) prin glucocorticoizi (exces de cortisol) — „Glukokortikoid-hochdruck" — în sindromul Cushing (fig. 1).

Scanned with OKEN Scanner

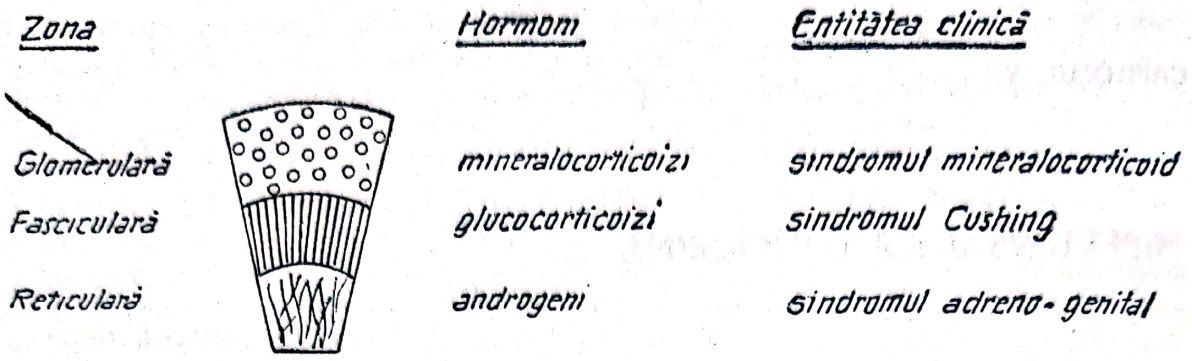


Fig. 1. Clasificarea hipertensiunii suprarenaliene

BIBLIOGRAFIE

1 Kaufmann W., Meurer K. A.: *Endokrine Hypertonie*; în Arterielle Hypertonie (red. Heintz şi Losse), edit. G. Thieme, Stuttgart, 1969, p. 226.
2 Jahnecke J.: *Endokrine Hypertonie*; Münch. med. Wschr., 112: 2 123, 1970.
3 Losse H.: *Ätiologische Klassifizierung der Hypertonie*; în Arterielle Hypertonie (red. Heintz şi Losse), edit. G. Thieme, Stuttgart, 1969, p. 90.
4 Reck G., Vetter W., Armbruster H., Beckerhoff R., Siegenthaler W.: *Endokrine Hypertonie*; Praxis, 63: 589, 1974.
5 Klaus D.: *Ätiologie und Pathogenese der chronischen arteriellen Hypertonie*; Münch. med Wschr., 112: 1 846, 1970.

1. FEOCROMOCITOMUL

Tumoră cromafină; Paraganglion

Constantin I. Negoiţă

O definiţie cuprinzătoare a feocromocitomului poate fi următoarea (1): „tumori ce produc catecolamine, derivate din celulele cromafine şi capabile a declanşa o hta prin liberare de adrenalină şi noradrenalină".

Cu toate că rolul suprarenalelor în menţinerea tensiunii arteriale era cunoscut încă din 1855 de către Addison (2, 3), prima descriere anatomică o face Fränkel în 1886, care găseşte la autopsia unei bolnave de 18 ani, cîte o tumoră în cele două suprarenale, însoţite de leziuni renovasculare prin hta (3, 4). De fapt, este meritul lui Labbé, Tinel şi Doumer de a fi dat în 1922, un tablou clinic amănunţit al crizelor hipertensive din tumorile medulosuprarenale (2, 3, 4). Era vorba în această publicaţie princeps, prezentată de autori la Societatea medicală a spitalelor din Paris, de o femeie de 24 ani care prezenta crize „solare", manifestate prin vărsături, stare de rău cu răcirea extremităţilor, paloare şi somnolenţă, simptome urmate de tahicardie, roşeaţa feţei şi gîtului, sudori profuze şi adinamie; tensiunea arterială,

obișnuit 150/100 urca pînă la 260/180 mmHg în crize, care se întovărășeau de febră. Deces prin edem pulmonar acut, la necropsie constatîndu-se o tumoră încapsulată a suprarenalei stîngi, cu celule mari și nuclei uneori măriți, alteori multinucleate, în care coloraţiile speciale pun în evidenţă granulaţii cromafine. Impresionează și azi, după 50 ani, minuțiozitatea acestei observaţii clinice și modul de interpretare corect, cînd ei afirmă: „Pare logic a atribui hipersecreției acestui paragangliom și veritabilelor descărcări de adrenalină sau altui principiu hipertensiv, creșterea obișnuită a tensiunii arteriale și crizele paroxistice" (cit. 2). Roux în 1926 și Mayo în 1927, reușesc primele extirpări cu succes ale tumorii (3, 4). În 1937, Beer, King și Prinzmetal (3, 4) asociază crizele hipertensive caracteristice de eliberarea de hormoni din tumoră în sînge, pentru ca în același an Kremer (3) să atribuie o hta permanentă unei tumori a medulosuprarenalei. De-a lungul anilor, numărul cazurilor a crescut din ce în ce mai mult, pe măsură ce metodele de depistare s-au perfecționat și aplicat pe o scară largă.

Frecvenţa. Pentru o vedere de ansamblu, redăm în tabelul 1 (după Warter și Storck, modificat) (2), cîteva date statistice.

Tabel 1

Frecvenţa feocromocitomului: statistici anatomopatologice și clinice

— Anatomo-	32.500 autopsii	27 feocromocitoame	Mayo Clinic	(1954)
patologic:	22.000 „	16 „ „	Staehelin	(1954)
	15.984 „	15 „ „	Minno	(1955)
	25.274 „	23 „ „	Schlegel	(1960)
— Clinic:	0,1—0,5% din totalul hta		Sjoerdsma	
	0,47% „ „ „		Orgain	
	0,5 % „ „ „		Smithwick	
	0,5 % „ „ „		Tcherdakoff	
	1,0 % „ „ „		Milliez	

Deși afecțiune rară (0,5—1% din totalul hipertensivilor), feocromocitomul a suscitat dintotdeauna interesul clinicianului, atît prin diversitatea aspectelor clinice sub care se poate ascunde, cît și prin tentaţia de a descoperi o cauză, adeseori curabilă, cazului respectiv. Variabilitatea incidenței feocromocitomului, așa cum apare în diversele publicaţii, este ușor explicabilă într-o boală cu un tablou clinic proteiform sau asimptomatic și în raport cu profunzimea tehnicilor de investigaţie etiologică. Nu ne miră deci că încă în numeroase cazuri, feocromocitomul este o surpriză autopsică.

Feocromocitomul se întîlnește la toate vîrstele (5, 6), cel mai tînăr caz diagnosticat fiind la 16 luni, iar vîrsta cea mai înaintată 82 ani (4). Totuși, între 20 (30) și 50 ani, se cuprinde majoritatea cazurilor (1, 4, cit. 5, 7). Green (cit. 4) apreciază vîrsta medie a fi 47 ani. Incidenţa mai mică la tineri (8, 9), ar fi doar aparentă pentru Tcherdakoff (5), în raport cu întîrzierea diagnosticului bolii, simptomatologia preexistînd.

Nu există diferenţe pe sexe, repartiţia fiind aproximativ egală (1, 4, 6); unii autori semnalează totuși oarecare preponderenţă la femei (10, 11). Loturile de bolnavi fiind în genere mici (cîteva zeci de cazuri), este greu de a trage o concluzie definitorie în acest sens.

Unele publicaţii relevă o *agregare familială* (12, 13, 14, 15), situaţie caracterizată prin bilateralitatea sau multiplicitatea leziunilor (cit. 4, 13, 14), asocierea cu carcinomul tiroidian și alte leziuni (15) sau caracter malign (cit. 10). De interes deosebit este studiul lui Tischerman și col. (13) pe 199

Scanned with OKEN Scanner

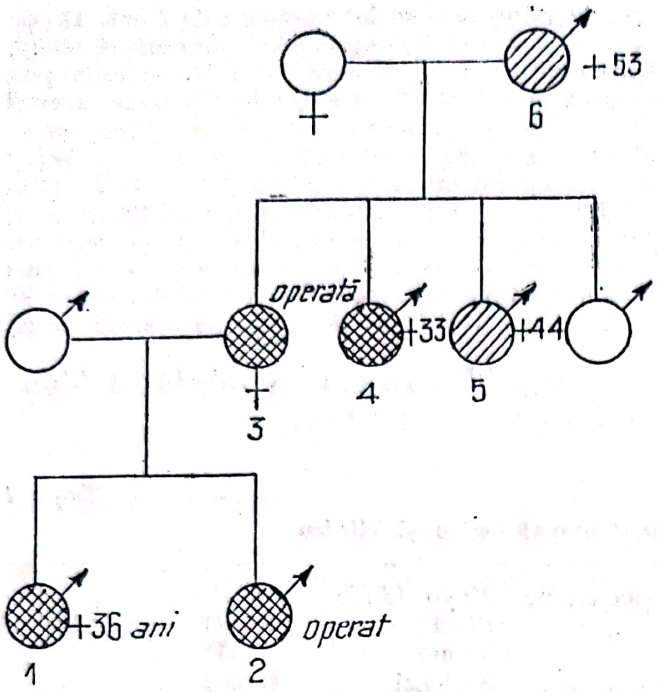


Fig. 1. Studiul arborelui genealogic într-o familie cu feocromocitom „familial" (după Hradec, 1961).

Cazurile nr. 1, 2, 3 și 4 se referă la pacienți atinși de feocromocitoame dovedite la autopsie (1 și 4) și operație (2 și 3). Cazurile nr. 5 și 6 erau foarte suspecte de feocromocitom.

membri ai familiei bolnavului lor inițial și care descoperă 7 feocromocitoame certe (6 operate) și 2 probabile. Cushman P. jr (15), un adept al rolului eredității în feocromocitom, vorbește de un caracter dominant, cu penetranță variabilă; după acest autor, toate feocromocitoamele ar fi familiale (o afirmație puțin hazardată), cazurile sporadice datorîndu-se unei slabe penetranțe. În fig. 1 reproducem (după Hradec) (16), studiul arborelui genealogic într-o familie cu feocromocitoame familiale. S-au mai emis două ipoteze: aceea a unei gene recesive sau a unei mutații la unul din părinți, cu transmitere dominantă (asocierea frecventă cu neurofibromatoza Recklinghausen, boală cu înalt indice al mutației, ar putea explica feocromocitoamele sporadice (5).

Originea embriologică a celulelor din feocromocitom este *creasta neurală* (fig. 2), comună cu elementele sistemului nervos central și periferic. Celula mamă este simpaticogonia, care se dezvoltă pe două linii: aceea a simpatoblaștilor, care formează ganglionii simpatici și, anormal, neuroblastoamele (tumori foarte maligne și întîlnite în special la copii) și a doua linie, care duce la formarea medulosuprarenalei și organului lui Zuckerkandl, iar anormal, feocromocitoame și paraganglioame. Comun acestor două linii celulare este nu numai originea lor, ci și capacitatea de a secreta catecolamine. Se deosebesc: *feocromocitoame* (sau medulosuprarenaloame), cînd tumora se dezvoltă din medulara suprarenalei și *paraganglioame*, cu punct de plecare în lanțul simpatic sau țesutul cromafin extraadrenal. Originea comună (din creasta neurală) cu celulele sistemului nervos explică asocierea cu „facomatozele", fapt ce l-a determinat pe Greenhouse (17) de a uni într-un tot feocromocitomul și facomatozele, sub denumirea de „displazii neuroectodermice".

Localizările feocromocitoamelor reies din tabelele 2 și 3 și fig. 3.

Integrînd datele din literatură (1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 18, 19, 19 b, 20, 20 b, 21, 22, 23), putem conchide că:

80—90% din feocromocitoame sînt localizate în suprarenală sau juxtasuprarenalian;

5—10% au sediu extrasuprarenalian (majoritatea intraabdominal); deci

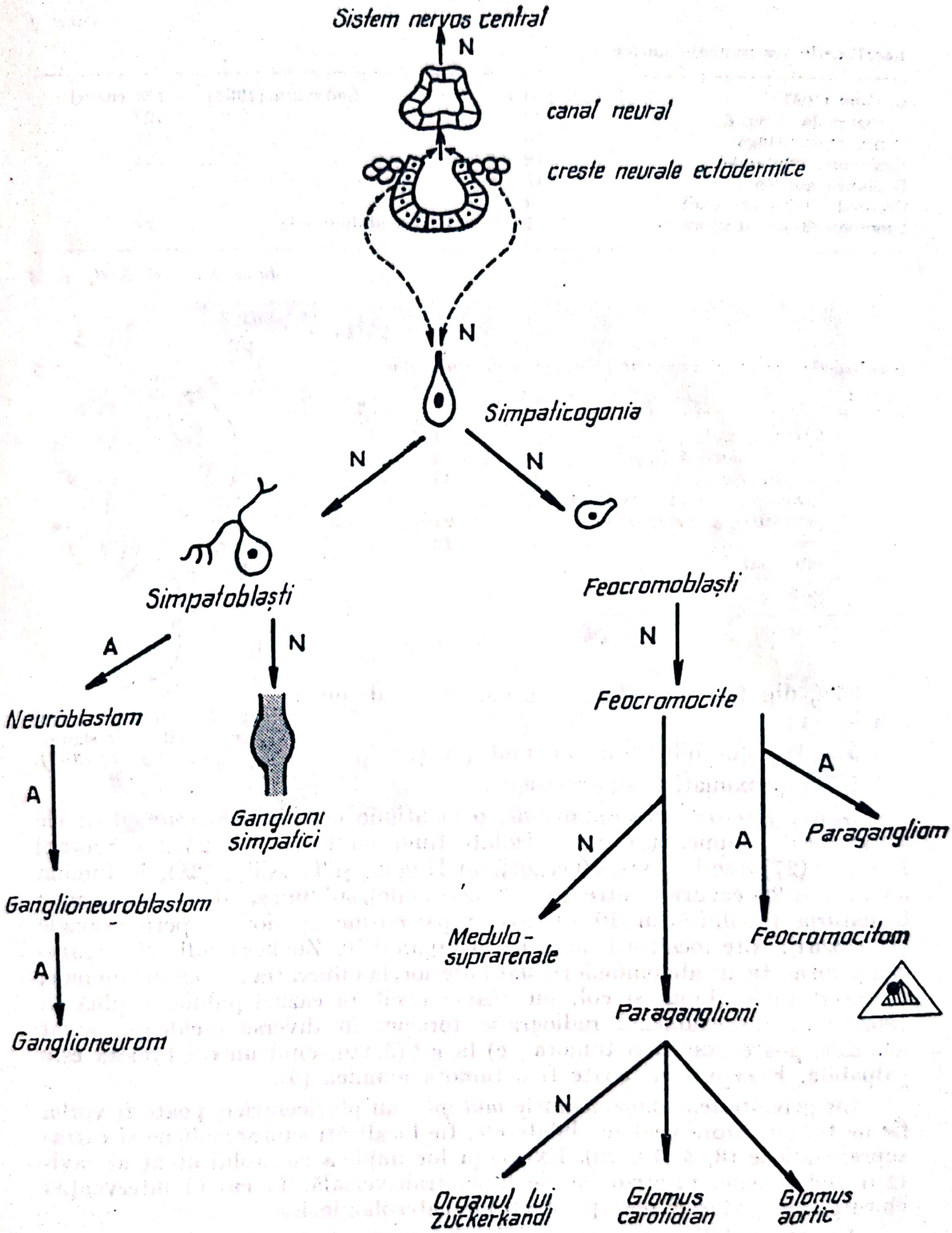


Fig. 2. Originea embriologică a celulelor din feocromocitom *(după Anton H.A. și Goldberg L.I. 1970).*

Tabel 2

Localizările feocromocitoamelor

Graham (1951)	203 c.	*Lohmann* (1935)	259 cazuri
Suprarenala dreaptă	92		127
Suprarenala stîngă	70		71
Feocromo. bilaterale	19		34
Regiunea aortică	17		
Organul lui Zuckerkandl	4		
Feocromocitom intratoracic	1	Local. abdominale	27

după Sack și Koll, 1963

Tabel 3

Localizările extrasuprarenaliene ale feocromocitoamelor

Sediu :	
laterocervical	1
măduva dorsală înaltă	1
intratoracic	11
paraaortic abdominal înalt	37
paraaortic abdominal jos	24
vezical	12
retroanal	1
total	87

după Hermann și Mornex, 1964

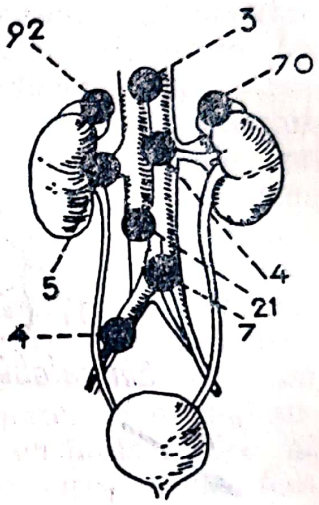


Fig. 3. Localizarea a 206 feocromocitoame sigure *(după Graham J.B., 1951).*

95% din feocromocitoame se găsesc în abdomen sau bazin;

5—10% sînt bilaterale sau multiple și

5% (aproximativ) sînt maligne.

Dintre *formele extrasuprarenale*, o menţiune necesită feocromocitoamele intravezicale, numeroase cazuri izolate fiind publicate (24, 25, 26). Scott și Eversole (27) trec în revistă 9 cazuri, iar Higgins și Tressider (28), în lumina analizei a 20 cazuri (dintre care 3 personale), subliniază două simptome: hematuria (întîlnită în 10 cazuri) și paroxisme tensionale permicţionale (13 cazuri). Alte localizări rare: a) în organul lui Zuckerkandl (29), (paragangliom aorticum abdominale) situat anterior, la bifurcaţia aortei abdominale; b) intratoracic (Luna și col. nu găsesc decît 14 cazuri publicate pînă în 1963) (cit. 5); examenul radiografic toracic, în diverse incidenţe, atent analizat, poate descoperi tumora; c) la gît (5, 20), cînd uneori tumora este palpabilă. Excepţional, poate fi o tumoră glomică (5).

Cît privește feocromocitoamele *multiple* sau pluricentrice, poate fi vorba fie de tumori suprarenaliene bilaterale, fie localizări suprarenaliene și extrasuprarenaliene (3, 5, 10, 20). Existența lor implică controlul atent al cavităţii abdominale, printr-o incizie largă transversală, în cursul intervenţiei chirurgicale și dozări postoperatorii ale catecolaminelor.

Există posibilitatea ca și tumori „necromafine“ să secrete amine presive și anume (30):

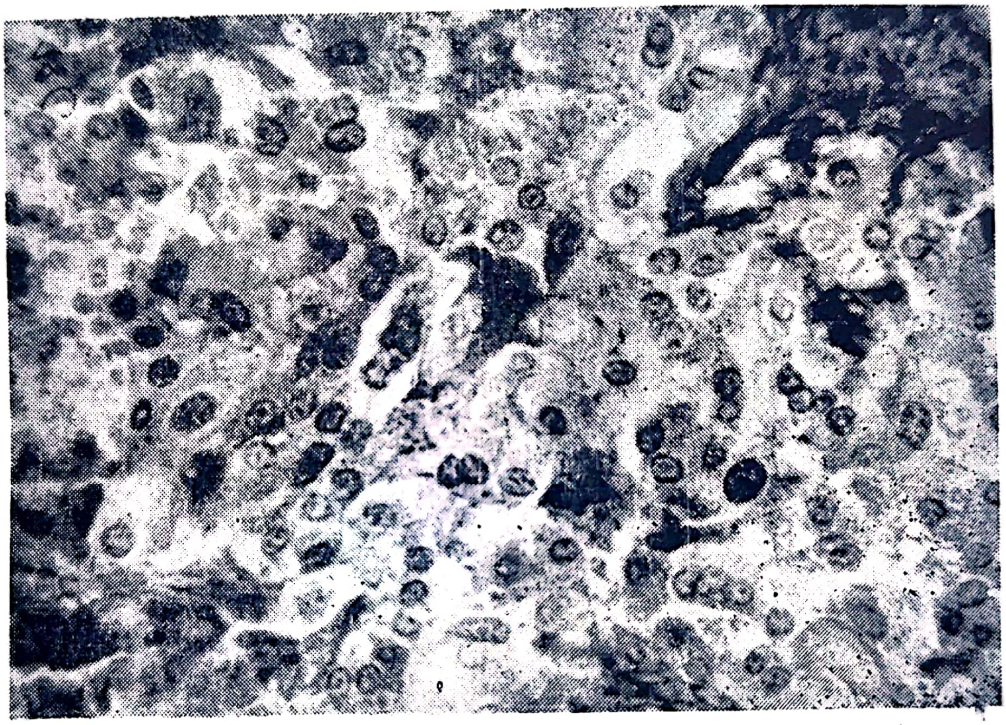


Fig. 4. Structura histologică a feocromocitomului *(după prof. Vitry)*. Fixare Helly — colorație tricromică Masson. Aspect caracteristic : polimorfism și variația cromofiliei și a reacției feocrome de la o celulă la alta ; anizocarioză *(după Mornex și Peyrin, 1967)*.

Scanned with OKEN Scanner

a) „*pseudofeocromocitoamele*“ (31), care sînt tumori renale sau ale lojei renosuprarenaliene și care prin iritația simpatică sau suprarenaliană, produc hta. În general este vorba de chiste (31);

b) *tumori ale sistemului simpatic*, fie benigne (ganglioneurinoame), fie maligne (simpato- sau neuroblastoame) (2, 35). Originea embriologică comună și înrudirea histologică cu feocromocitoamele explică tabloul clinic asemănător. Aceste tumori ar conține dopamină iar nu adrenalină/noradrenalină, dar posibilitatea diferențierii pe baza acestor modificări chimice este foarte îndoielnică (32, 32 bis). Tumoră caracteristică copilăriei (80% din cazuri înainte de 5 ani), cazul nostru (bolnavul F. D.), prezintă o notă particulară prin vîrsta la care s-a afirmat diagnosticul (56 ani) și evoluția rapid fatală, cu hemoragii diverse (hematemeză și melenă, spută hemoptică, epistaxis și peteșii). De semnalat, de asemenea, intensitatea stărilor de agitație psihomotorie, cu mișcări clonice în extremități și — uneori — scurte perioade de obnubilare (neurologul a suspectat crize comițiale cu predominență vegetativă), însoțite de vii dureri lombare și abdominale. Hta era ușoară, cu valori tensionale pînă la 170/105 mmHg (33, 34).

Morfopatologie. Mărimea tumorilor din medulosuprarenală în feocromocitom variază foarte mult, în medie fiind de 100 g greutate (3). Este vorba în general de adenoame. S-au citat însă cazuri de tumori microscopice (cit. 10), dar și foarte voluminoase (ca cea din statistica lui Minno, care cîntărea 3 167 g) (4). Între mărimea tumorii și capacitatea sa secretorie a catecolaminelor nu există o relație (4, 20). În general rotunde, pot fi lobulate la exterior și bogat vascularizate ; în interior deseori se găsesc zone de necroză și hemoragice, care duc la degenerescență chistică (3, 4, 10). Pe secțiune ia aspect cafeniu-cenușiu. Uneori invadează capsula, diferențiindu-se greu de tumorile maligne (3, 4).

Histologic, structura celulară a feocromocitomului (fig. 4) este similară acelei normale, cu diferența că dispoziția în cordoane celulare este înlocuită cu grămezi de celule, de mărime diferită, formă sferoidală sau poligonală cu nuclei uneori multipli și vacuolizare citoplasmatică (4, 10, 20), separate prin țesut conjunctiv fin. Celulele prezintă granulații de talie variată. Caracteristic, datorită capacității catecolaminelor de a fi ușor oxidabile (se transformă în adrenocromi) prin sărurile de crom (colorația Henle), granulațiile iau o colorație cafeniu închisă ; de aici și denumirea de „tumori cromafine“. Intensitatea reacției cromafine depinde de tehnica de fixare folosită, grosimea secțiunilor și rapiditatea executării colorației respective (10). Conținut mărit în catecolamine.

S-a descris de către Melicow (cit. 10), în 1957, în țesutul grăsos ce înconjoară tumora, prezența a ceea ce autorul numește „grăsime de hibernație“ fetală, avînd culoare brună și fiind formată din noduli incapsulați de o fină membrană (cit. 10) ; celulele au aspect spumos (numeroase vacuole), formă rotundă sau poligonală. Melicow atribuie prezenței acestei „grăsimi de hibernație“ o valoare auxiliară în diagnosticul histologic al feocromocitoamelor (cit. 10).

S-au descris și cazuri rare de feocromocitom în care, în loc de o tumoră bine delimitată, se găsește doar o *hiperplazie medulosuprarenală*. O astfel de observație este cea publicată (în 1962) de Montalbano și col. (36 b) : un tablou clinic revelator de feocromocitom cu excreție în exces a catecolami-

nelor urinare și test pozitiv la regitină, se dovedește a fi la intervenția chirurgicală, o hiperplazie suprarenală stîngă, a cărei extirpare înlătură crizele hipertensive și normalizează excreția urinară a catecolaminelor.

Afirmația *caracterului malign* al unui feocromocitom este o problemă delicată, întrucît nu există criterii sigure. S-au luat în considerație următoarele aspecte :

— *Clinic* : lipsa hta ar constitui o particularitate a feocromocitoamelor maligne (2, 4), ca și răspîndirea pluricentrică, în special la copil. De fapt, nu există simptome sau semne clinice care să permită diferențierea între feocromocitomul malign și cel benign (1, 3, 4, 36, 37, 38). S-a întîlnit coexistența cu forma benignă (ca în observația noastră no. 12). Apariția metastazelor ar fi singurul criteriu de certitudine (10), cu două condiții : 1) metastaza să aibă aceeași structură histologică cu feocromocitomul ; 2) să se afle în locuri în care lipsește în mod normal țesut simpatoadrenal. După Tcherdakoff (10) ordinea descrescîndă a localizării metastazelor ar fi următoarea : oase, ficat, ganglioni limfatici, plămîni, creier și măduva spinării (în afara celor in situ) ; apariția lor se face în medie după doi ani ; rareori mai tardiv (2, 5).

— *Histologie* : dacă invadarea capsulei (macro/microscopic) nu oferă vreo informație (cit. 10) accentul s-a pus pe monstruozitățile celulare, negativitatea reacției Henle sau prezența celulelor „în fus“ (10, 39) ; toate nu au decît o valoare relativă.

— *Chimic* : în sfîrșit, afirmîndu-se că celulele din feocromocitoamele maligne nu au capacitate de diferențiere (2, 4), s-a emis părerea existenței unor tulburări ale catecolaminelor, legate de blocarca sintezei lor. În acest sens, Robinson R. și col. (40) găsesc o concentrație mărită de hidroxitiramină în tumoră. Anton și col. (36) constată o secreție mărită de DOPA, iar Voorhess și Gardner (41) menționează dopamina. Cercetări ulterioare nu au putut însă aduce confirmarea celor menționate mai sus.

În legătură cu malignitatea feocromocitoamelor, este de amintit și asocierea sa cu *cancerul tiroidian* sau alte cancere. Frapează faptul că din cele 27 cancere diverse asociate cu feocromocitomul (statistică pe 537 cazuri), Sipple (42) întîlnește 6 cancere tiroidiene medulare (de tip amiloid) ; aceasta arată o frecvență de 14 ori mai mare a cancerului tiroidian la bolnavii cu feocromocitom, decît în restul populației. O concluzie similară apare din lucrarea lui Manning (pe statistica lui Mayo Clinic) (43) : 4 cancere tiroidiene din 230 feocromocitoame. Cazuri izolate au publicat și alți cercetători (44, 45), unii din ei afirmînd din nou caracterul familial, ereditar. Astfel, pentru Shinke și Hartmann (45), în ambele afecțiuni ar fi vorba de un același defect genetic autosomal. S-ar putea vorbi deci (45) de o entitate genetică distinctă, care a primit denumirea de „sindromul Sipple“ (autorul care l-a identificat primul) din partea lui Kaye și Zak, în 1964 (cit. 2).

Coexistența feocromocitomului cu alte cancere : uter, pulmon (2, 5) sau cu adenoame endocrine (tiroidiene, paratiroidiene sau antehipofizare) a fost de asemenea întîlnită mult mai rar. S-a făcut (de către Kaye și Zak) (cit. 5) o legătură cu „adenomatoza endocrină multiplă familială“ sau sindromul Wermer, în prezența unor adenoame difuze în glandele endocrine.

Scanned with OKEN Scanner

O altă asociere relativ frecventă este combinarea unui feocromocitom cu *neurofibromatoza Recklinghausen* (apreciată a oscila între 5—20% din cazurile de feocromocitom) (14, 47) și alte sindroame: scleroza tuberoasă Bourneville, sindromul lui Hippel-Lindau și sindromul Sturge-Weber-Crabbe, toate la un loc fiind grupate sub termenul de „facomatoze". Nu ar fi vorba de asocieri întîmplătoare, ci de manifestări clinice înrudite, ușor de înțeles dacă luăm în considerație originea embriologică comună: ectodermul primitiv (46). În tabelul 4 se redă frecvența neurofibromatozei, în feocromocitom, așa cum rezultă din diferitele serii publicate (5).

Tabel 4

Frecvența neurofibromatozei în feocromocitom

	Feocromocitoame	Neurofibromatoze
Gifford și col.	76	2
de Graeffe și Horak	44	3
Kirkendall și col.	17	1
Minno și col.	15	1
Tcherdakoff și col.	20	1
Total	172	8

după Tcherdakoff P. și col., 1967

Patofiziologie. Pentru înțelegerea manifestărilor clinice ale feocromocitomului, interpretate a fi în raport cu secreția în exces de adrenalină/noradrenalină, cititorul va trebui să-și reamintească biochimia, metabolismul și proprietățile fiziologice ale catecolaminelor (cap.: mecanisme patogenice umorale în hta). Cum hta este — în variatele sale forme — simptomul dominant în feocromocitom, explicația sa variază în relație cu forma clinică.

Crizele paroxistice hipertensive clasice au fost clar elucidate prin revărsarea în organism a unor cantități mari de catecolamine. Faptele care susțin o atare afirmație sînt (3, 4, 5, 49):

a) demonstrarea încă din 1929, de către Labbé, Azerad și Violle pe de o parte, Rabin pe de altă parte, a unor cantități mari de adrenalină și noradrenalină în tumoră;

b) punerea în evidență a adrenalinei crescute în sînge în cursul paroxismelor tensionale, de către Beer, King și Prinzmetal (1937);

c) dovada că tumora cromafină conține, pe lîngă adrenalină și cantități mari, variabile, de noradrenalină (Holton, 1949);

d) perfuziile de noradrenalină, la subiecți normali, imită simptomele din hta paroxistică (Barnett și col. 1949);

e) confirmarea unei excreții urinare mărite a catecolaminelor, în cursul crizelor hipertensive (debit enorm mărit al catecolaminelor), o constatare obișnuită în feocromocitom;

f) înlăturarea crizelor și normalizarea excreției urinare a adrenalinei și noradrenalinei, consecutiv ablației tumorii cromafine. Acestea îl fac pe

Scanned with OKEN Scanner

Pickering să afirme că paroxismele de hta din feocromocitom „oferă un unic exemplu de hta în care cauza este cunoscută cu certitudine“ (21).

Din punct de vedere hemodinamic, adrenalina crește tensiunea sistolică prin mărirea debitului cardiac, prin tahicardie, iar noradrenalina, consecutiv vasoconstricției periferice, crește rezistențele periferice totale și, deci, tensiunea diastolică (consecință a hta prin noradrenalină este bradicardia, prin reflex sinocarotidian). Nu trebuie uitat că în timp ce noradrenalina exercită preponderent efecte α, adrenalina posedă efecte α și β stimulante. Unii autori au căutat chiar să clasifice tumorile cromafine, după conținutul diferențiat în noradrenalină/adrenalină, explicînd și manifestările clinice primordiale. Astfel un exces în adrenalină se traduce prin anxietate, tremurături și tahicardie, palpitații, ca și pregnanta exprimare a tulburărilor metabolice (hiperglicemie, creșterea M. B., a acizilor grași neesterificați, azotemie).

Dacă forma paroxistică apare clarificată, *hta permanentă* pune încă probleme. Aici, efectul continuu al catecolaminelor (hipersecreție permanentă) asupra sistemului cardiovascular, printr-un mecanism α excitant de durată, ar elucida fixitatea hta. De Swiet și Dickinson au reușit a produce creșteri persistente și ușoare ale presiunii sanghine prin perfuzii de durată, cu doze subpresive (67) de noradrenalină. Pe acest fond, descărcări brutale ale secreției, fie spontane (remanieri vasculare), fie provocate (ex. palparea tumorii), explică paroxismele tensionale, însoțite de eliminări urinare crescute ale catecolaminelor (2). Pickering consideră motivația hta persistente ca fiind obscură și nu agreează opinia după care hta s-ar datora catecolaminelor circulante (21); mai curînd ar fi expresia condiționării sistemului cardiovascular la repetatele crize hipertensive prin amine presoare. Revenirea la normal a tensiunii arteriale după ablația tumorii, confirmă clar originea sa suprarenaliană; rarele cazuri de persistență se datoresc leziunilor renale sau asocierii unei stenoze a arterei renale (67).

Feocromocitomul cu *tensiune normală* (deloc neglijabil, afectînd 1/3 din cazuri (48 b., 49, 49 b., 49 c.), în pofida unei hipersecreții continui de catecolamine, ar putea fi datorat: a) predominenței efectelor β adrenergice asupra celor α; b) neutralizării sporite a efectelor catecolaminelor fie prin creșterea stocajului în granulele specifice, fie prin augmentarea procesului de metoxilație (prin COMT), cu formarea în cantități crescute de derivați metoxilați, inactivi asupra tensiunii arteriale; c) pierderii sensibilității receptorilor adrenergici; d) diminuării volumului plasmatic (Brunjes) (cit. 49).

Feocromocitomul cu *hipotensiune arterială ortostatică* (50, 50 b., 50 c) (uneori colaps) constituie o formă rară, dar uneori revelatorie. Vechea explicație, după care la trecerea în ortostatism, torsiunea pedicululuí vascular al tumorii ar suprima brusc secreția aminelor presive, nu rezistă criticii (49). S-a incriminat atunci o deficiență a mecanismelor de reglare a tensiunii arteriale în ortostatism, fie prin ștergerea sensibilității receptorilor vasculari adrenergici (un fel de tahifilaxie), fie prin reducerea masei sanghine prin plasmafereză, care ar amortiza reflexul normal vasoconstrictor (49). În formele cu colaps brutal, asistăm paradoxal la o liberare masivă de catecolamine („șocul adrenalinic“ descris de Lillehei), în cursul căreia combinarea

Scanned with OKEN Scanner

plasmaferezei și reducerea reîntoarcerii venoase la inima dreaptă (vasoconstricție venoasă) — efect α — cu vasodilatație musculară și tahicardie (consecință: umplerea diastolică redusă) — efect β — sînt răspunzătoare de prăbușirea debitului cardiac, ce duce la colaps (49, 51).

Alte manifestări clinice. *Tulburările de ritm cardiac*, în special de excitație (49, 52) se întîlnesc într-o cincime din cazuri; coexistența aterosclerozei coronariene le favorizează. Cea mai plauzibilă explicație a lor constă în stimularea β receptorilor (predominenți în miocard) prin catecolaminele plasmatice crescute (2, 49,). După cum se cunoaște (51), adrenalina scade perioada refractară a miocardului și pragul de fibrilație; dovada acestui efect o constituie și rezultatele bune obținute cu beta-blocanți, tip propranolol (49). S-a mai incriminat o miocardită specifică prin catecolamine (Kline) (cit. 5) sau tulburări ale metabolismului glucozei și K din miocard (French și Campagna) (53).

Tulburările metabolice constau în:

a) hiperglicemie, consecința a) glicogenolizei mărite în ficat și mușchi prin adrenalină (efect invers insulinei); după activarea adenilciclazei și formare de AMP ciclic, o suită de reacții enzimatice duc la formarea de glucoză liberă (49); b) inhibiției secreției de insulină de către celule β din pancreas (efect α), ipoteză ce pare mai plauzibilă (Porte jr. și Williams — cit. 5, 53 b). Teza lui Nestel și col. (cit. 5), după care hiperglicemia ar fi secundară liberării de acizi grași prin catecolaminele în exces, nu pare valabilă;

b) creșterea metabolismului bazal se datorește unui consum periferic crescut în O_2, prin catecolamine; cauza acestui consum exagerat de oxigen nu este definitiv clarificată: mărirea travaliului cardiac, respirator și a mușchilor scheletici pentru Griffith (5); influența catecolaminelor asupra metabolismului lipidic, care se bucură de mai mulți adepți (54, 54 b., 54 c.);

c) creșterea acizilor grași (liberați din trigliceride) în plasmă, prin acțiunea lipolitică a adrenalinei asupra țesutului gras (activarea lipazei prin AMP ciclic) (2, 51).

d) azotemie moderată în crize.

Modificările hematologice (55). Poate fi vorba de o hiperleucocitoză izolată sau asociată unei policitemii relative. Hiperleucocitoza izolată pasageră însoțește paroxismele hipertensive, se asociază de polinucleoză uneori și ar fi cauzată de hipersecreția de adrenalină (49, 55), așa cum o dovedesc cercetările experimentale și la om. Nu ar fi vorba nici de hemoconcentrație și nici de intervenția unei splenocontracții, ci (după Hazard J.) (55) unei mobilizări a celulelor din măduva osoasă. Uneori, hiperleucocitoza poate fi durabilă, oscilînd între 11.000—27.000 leucocite/mmc. În alte cazuri, hiperleucocitoza se asociază unei policitemii relative, expresia unei hemoconcentrații (55) și, mult mai rar, poate fi o poliglobulie absolută (Hazard J. citează doar 2 cazuri: a lui Bradley J. E. și Waldmann T. A. și cel al lui Horeau J. și col.; în primul caz s-ar fi pus în evidență un factor eritropoetic în plasmă).

Transpirațiile sînt greu de explicat (49), necesitînd intervenția inervației simpatice la glandele sudoripare, recunoscute drept colinergice, de la lucrările clasice ale lui Dale. Însoțesc de obicei crizele hipertensive, mai

Scanned with OKEN Scanner

rar fiind permanente (ca într-un caz a lui Mornex — cit. 49). Nu s-ar datora creșterii termogenezei. După cercetările lui Haimovici (cit. 49) ar exista totuși o hipersudorație adrenalinică, ce poate fi înlăturată prin adrenolitice, spre deosebire de hipersudorația termică. Febra este consecința termogenezei crescute, prin hipermetabolism.

Tahicardia, transpirațiile, febra, tremurăturile și anxietatea pot mima uneori o hipertiroidie.

Renina în feocromocitom (60, 61). În condiții experimentale, Vander (56) obține creșterea arp în vena renală, prin perfuzie intravenoasă de adrenalină și noradrenalină, presiunea din artera renală fiind menținută constantă prin stricțiunea aortei deasupra originii arterelor renale. Wathen și col. (57) perfuzează noradrenalină în artera renală și constată creșterea liberării reninei prin rinichiul corespunzător. Tcherdakoff și col. (5) atribuie modificările arp nu unei acțiuni directe a adrenalinei, ci variațiilor volemiei. Cercetări experimentale au dovedit rolul sistemului simpatic în reglarea secreției de renină, iar dozări la om au arătat în feocromocitom, creșterea arp (58, 59, 60), care, după Maebashi și col. (cit. 61), s-ar putea corela cu excreția mărită de noradrenalină. În sfîrșit, propranololul s-a dovedit a inhiba secreția de renină (cit. 62), o explicație a acțiunii sale antihipertensive.

Aspecte clinice. Dacă tabloul clinic al feocromocitomului este extrem de variat și nu rareori înșelător, hta rămîne totuși simptomul dominant. După statistica cumulativă a lui Hermann și Mornex (3, 49, 51) pe 507 cazuri de feocromocitom, rezultă că hta îmbracă următoarele forme:

hta paroxistică	26%	58%
hta permanentă, întretăiată de crize hipertensive	32%	
hta permanentă pură	28%	
Forme clinice atipice sau asimptomatice	14%	

Reiese deci clar, contrar unei opinii larg răspîndite, că numai în aproximativ 50% din cazuri feocromocitomul se manifestă prin crize de hta paroxistică, caracteristice. Nu trebuie uitat însă și un alt aspect, demn de menționat medicului practician: paroxismele tensionale nu sînt deloc patognomonice feocromocitomului (cum se consideră curent), întrucît există numeroase și variate cauze ale creșterilor tensionale paroxistice (tabel 5), doar 3% din totalul bolnavilor cu crize hipertensive avînd feocromocitom.

Hipertensiunea paroxistică clasică durează în medie minute, rar ore (uneori chiar zile, prelungindu-se pînă la o săptămînă excepțional — 10, 48 b.), creșterile tensionale depășind obișnuit 200 mmHg sistolică și 100 mmHg diastolica (49). Uneori pot atinge nivele extrem de ridicate — 300—180 mmHg (2, 4, 46, 49). Frecvența accidentelor paroxistice este variabilă, de la cîteva crize pe an pînă la repetate crize în cursul unei singure zile (2, 46). Aceste crize hipertensive pot apărea pe fondul unei normotensivități sau al unei hta permanente, cu valori tensionale variate.

Ceea ce atrage atenția asupra feocromocitomului, sînt o serie de acuze subiective sugestive, caracteristice, care însoțesc paroxismul tensional. În primul rînd triada descrisă de Thomas, Roth și Kvale (3), alcătuită din:

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 5

Cauzele creşterilor tensionale paroxistice

A. *Cu creşterea eliminării catecolaminelor în urină*	
	Feocromocitom
	Tumori ale sistemului nervos simpatic (ganglioneurom, neuroblastom)
	Hiperplazia medulosuprarenalei
	Pseudofeocromocitom
	Tonus simpatic crescut
	Intoxicaţii (cu thaliu de ex.)
B. *Fără creşterea eliminării catecolaminelor în urină*	
	Toxicoza gravidică
	Sindromul hiperkinetic
	Nefropatii (glomerulonefrită, pielonefrită cronică)
	Porfiria acută hepatică
	Sindrom carcinoid
	Hipertensiunea esenţială
	Afecţiuni neurologice
	Hipertensiunea arteriosclerotică

după Jahnecke J., 1970 (modificat

cefalee, cu caractere comune aceleia din orice hta (sediu occipital, uneori frontooccipital şi caracter pulsatil), sudori intense, abundente şi palpitaţii (10). Această triadă s-ar întîlni în 3/4 din cazuri (3), nelipsind decît în 3 cazuri din cei 76 bolnavi ai lui Gifford şi col. (cit. 10). Un cortegiu larg de simptome completează tabloul clinic (2, 3, 4, 10, 46, 48, 49); dintre acestea amintim: tulburări vasomotorii la faţă (paloare, mai rar roşeaţă), eritrocianoza extremităţilor, senzaţie de neliniște, anxietate — nervozitate, dureri anginoide sau dureri toracice difuze, dureri lombare, de partea sediului tumorii (2, 3, 10, 46, 49), senzaţia de ameţeală, tulburarea vederii, constricţie la gît şi tulburări digestive, greţuri — vărsături, dureri epigastrice. Se adaugă tahicardie (doar în 20% din cazuri bradicardie), slăbire, puseu febril şi tremurături în extremităţi (imită hipertiroidismul). Paroxismul tensional şi celelalte tulburări pot fi declanşate de o serie de factori precipitanţi (tabel 6). La terminarea crizei, bolnavul este obosit.

Forma cu hta permanentă, sistolo-diastolică, din ce în ce mai frecvent diagnosticată, se poate uşor confunda cu hta esenţială sau malignă. Frecvenţa sa ajunge a fi apreciată chiar pînă la 2/3 din cazurile de feocromocitom (Cier şi Hermann — cit. 10). Instalarea sa cu o criză hipertensivă, precum şi grefarea pe parcurs a unor creşteri tensionale, însoţite de unele din simptomele formei paroxistice, pot sugera ipoteza de feocromocitom; numai dozările biochimice şi metodele auxiliare paraclinice pot confirma diagnosticul. La aceasta s-ar adăuga şi gravitatea atingerilor viscerale (oculare, renale şi cardiace).

După Hermann şi Mornex (cit. 2), conţinutul tumorilor în catecolamine ar explica forma de manifestare a hta: „hta îmbracă mai curînd un caracter permanent cînd tumora conţine mai puţin de 400 mg catecolamine, dintre care peste 70% noradrenalină; invers, o tumoră ce conţine peste 30% adrenalină sau avînd un conţinut hormonal total superior lui 400 mg se va traduce clinic prin crize paroxistice".

Tabel 6

Factori precipitanți ai crizei hipertensive în feocromocitom

Modificare de poziție (aplecare înainte, flexie laterală, înclinare)	Hiperventilație
Efort	Stress emoțional
Traumatism în flanc sau abdomen	Hipotensiune posturală
Căldură locală	Presiunea sinusului carotidian
Insuflare de aer perirenal	Modificări de temperatură
Anestezie generală	Somn
Naștere	Rîs
Prînzuri	Raport sexual
Alcool	Bărbierit
Histamină (ex. în analiza gastrică)	Gargarisme
Sedare prin amobarbital sodic	Efort de defecație
Tetraetilamoniu	Strănut
Durere	Măsurarea tensiunii arteriale
	Micțiune (feocromocitom al vezicei)

după Green, 1960

Hipotensiunea arterială, mergînd pînă la colaps, este un aspect asupra căruia în special Smilthwick a atras atenția (cit. 10), apreciind a atinge o frecvență de 50—60% din cazuri. Semnalată de diverși autori (2, 3, 4, 50, 50 b., 50 c) (deși nespecifică), este recomandabil a fi cercetată cu rigurozitate, rutinier, așa cum o recomandă de Gennes și col. (10): decubitus 20 minute, apoi poziție șezîndă 5 min., urmată de ortostatism 5 minute și apoi, din nou, decubitus; o cădere tensională de 5 mmHg și peste trebuie luată în considerație. Instructivă este în acest sens, următoarea observație clinică personală:

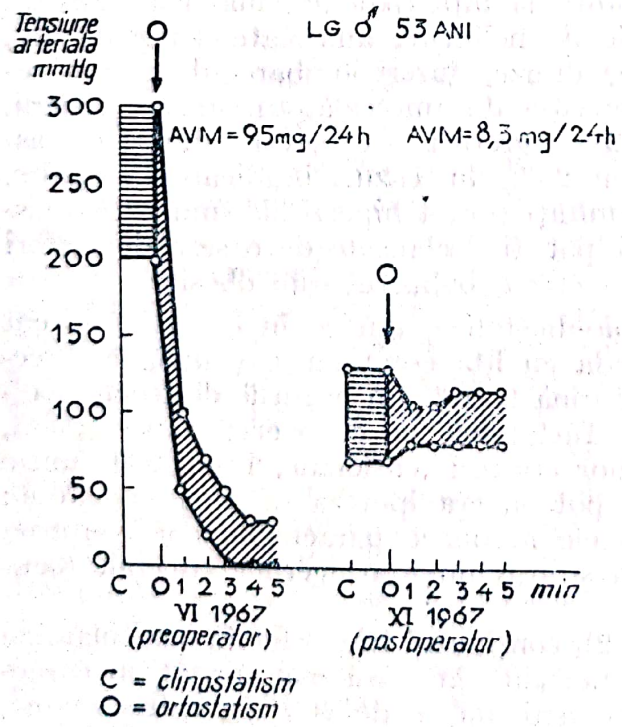


Fig. 5. Feocromocitom cu hipotensiune ortostatică — colaps. Bolnavul L.G., 53 ani. Pre- și postoperator.

Bolnavul L. G., 53 ani (f. obs. no. 31243/1967), a prezentat timp de aproape 15 ani, simptomele următoare: amețeli, însoțite de paloare, vîjîituri în urechi, ceață la ochi, palpitații și parestezii în membre, simptome care apăreau din cînd în cînd în ortostatism și se însoțeau chiar de cădere, cu scurte pierderi de cunoștință. Depistarea tardivă a unei creșteri tensionale în clinostatism și verificarea prăbușirii tensionale în ortostatism (fig. 5) au dus la diagnosticul de feocromocitom, formă cu hipotensiune ortostatică și colaps. (De menționat numeroase internări în diferite servicii, inclusiv de neuropsihiatrie, fără controlul tensiunii arteriale în picioare). Între crize, uneori normotensivitate de durată. În adevăr, ipoteza de feocromocitom o confirmă eliminarea urinară a catecolaminelor (448 gama în 24 ore — metoda Burns și Fiels) și a AVM (95 mg/zi), iar retropneumoperitoneul descoperă o tu-

moră suprarenaliană stîngă, de mărimea unei mandarine, care eroda coasta a 12-a. De notat, normotensivitate postoperatorie, cu totala dispariție a hipotensiunii ortostatice și scăderea AVM în urină de la 95 mg preoperator, la 8,32 mg/zi după operație. Rezultatul se menține după 9 1/2 ani de la operație.

În fig. 6 redăm frecvența simptomelor din feocromocitom.

Uneori decesul se produce în paroxismul tensional prin hemoragie cerebrală, edem pulmonar acut sau fibrilație ventriculară (2, 3, 4, 49). Alteori evoluția este condiționată de complicațiile cardiace sau — mai rar — renale.

Examenul fizic aduce o contribuție modestă, tumora fiind rareori palpabilă (2, 3, 4, 48 b) sau declanșînd criza hipertensivă prin această manevră (manipularea tumorii se va face cu forță).

Ipoteza clinică fiind pusă, ea se cere a fi confirmată prin folosirea a două metode:

Fig. 6. Frecvența simptomelor în feocromocitom.
A. *După Thomas și col., 1967;*
B. *După Wilkins și col., 1972*

a) dozări biologice în urină (sau plasmă) a catecolaminelor și metaboliților săi;

b) studiul radiologic, în vederea localizării tumorii.

a) ***Dozările biologice*** se fac obișnuit în urină (cele plasmatice fiind dificile tehnic), urmărindu-se eliminarea catecolaminelor libere, a metanefrinelor (metaadrenalină și normetaadrenalină) și a acidului vanil mandelic. Se folosesc numai metode chimice (cele biologice — pe pisică sau cîine — fiind azi părăsite).

Dozarea catecolaminelor se face prin metode fizico-chimice, bazate fie pe condensarea cu etilendiamină, fie fluorimetric după ciclizare trihidroxiindolică (ultima este mai precisă, specifică și reproductibilă); tehnicile colorimetrice sînt mai facile, dar totodată mai puțin sensibile și mai puțin specifice. Introducerea de către Armstrong, în 1957, a dozării AVM, principalul catabolit al catecolaminelor în urină (60—80%) și, în 1958, de către

Axelrod, a dozării derivaţilor metoxilaţi — metaadrenalină şi normetaadrenalină — (20—30%), au constituit un progres evident în diagnosticul chimic al feocromocitoamelor.

Valorile normale şi cele patologice (vezi cap. mecanisme patogenice umorale în hta) variază în raport cu tehnica folosită, în feocromocitom constatîndu-se următoarele valori (tabel 7) :

Tabel 7

Valorile excreţiei urinare ale catecolaminelor şi metaboliţilor săi, la normali şi feocromocitom

Metabolitul	Excreţia normală (mg/24 ore)	Excreţia în feocromocitom (mg/24 ore)
1. Catecolaminele libere	<0,1	0,2—4,0
2. Metanefrine (metaadrenalină şi normetaadrenalină)	<1,3	2,5—4,0
3. Acid vanilmandelic (AVM)	<6,8	10 —250

după Engelman şi Sjoerdsma A., 1970

În fig. 7 reproducem după Sjoerdsma şi col. (1966) (63), excreţia urinară a catecolaminelor libere, a metanefrinelor şi AVM, la 64 pacienţi cu feocromocitom confirmat operator.

În general, ca „screening test" se va folosi dozarea AVM. Cînd forma de manifestare clinică a fost o criză hipertensivă, excreţia urinară a catecolaminelor şi metaboliţilor săi (metanefrine şi AVM) se va măsura în cele 3 zile următoare. Oricum, ţinînd seama de variaţiile zilnice, se vor face 2—3 determinări (deci repetarea dozărilor).

Pentru ca rezultatele acestor dozări să fie valabile, se recomandă o serie de precauţii (2, 3, 20, 49, 63) :

— recoltarea urinii să se facă în vas de culoare închisă, pe acid clorhidric sau sulfuric sau, de preferat, pe amestec Sobel şi Henry (2 g metabisulfit de Na şi 1 g fluorură de sodiu) ;

— totalitatea urinii din 24 ore se va colecta ;

— pacientul va respecta repausul culcat în perioada recoltării, evitînd orice efort fizic sau psihic ;

— timp de 8 zile înaintea recoltării se vor evita medicamentele care pot influenţa, într-un fel sau altul, dozările, iar cu 24 ore anterior începutului colectării urinilor, abstenţiune medicamentoasă ; de asemenea, în ceea ce priveşte unele alimente din dietă, vom fi atenţi a le scoate (tabelul 8).

Pentru a avea semnificaţie patologică, vom lua în consideraţie numai valori mult crescute (de 3—4 ori limita superioară a normalului — Frahm) (64).

b) *Studiul radiologic.* Dacă radiografia abdominală fără pregătire, excepţional relevă tumora, iar urografia intravenoasă nu oferă decît semne indirecte (schimbarea axului longitudinal al rinichiului, cu tendinţă la verticalizare, prin deplasarea polului superior al rinichiului de către tumora

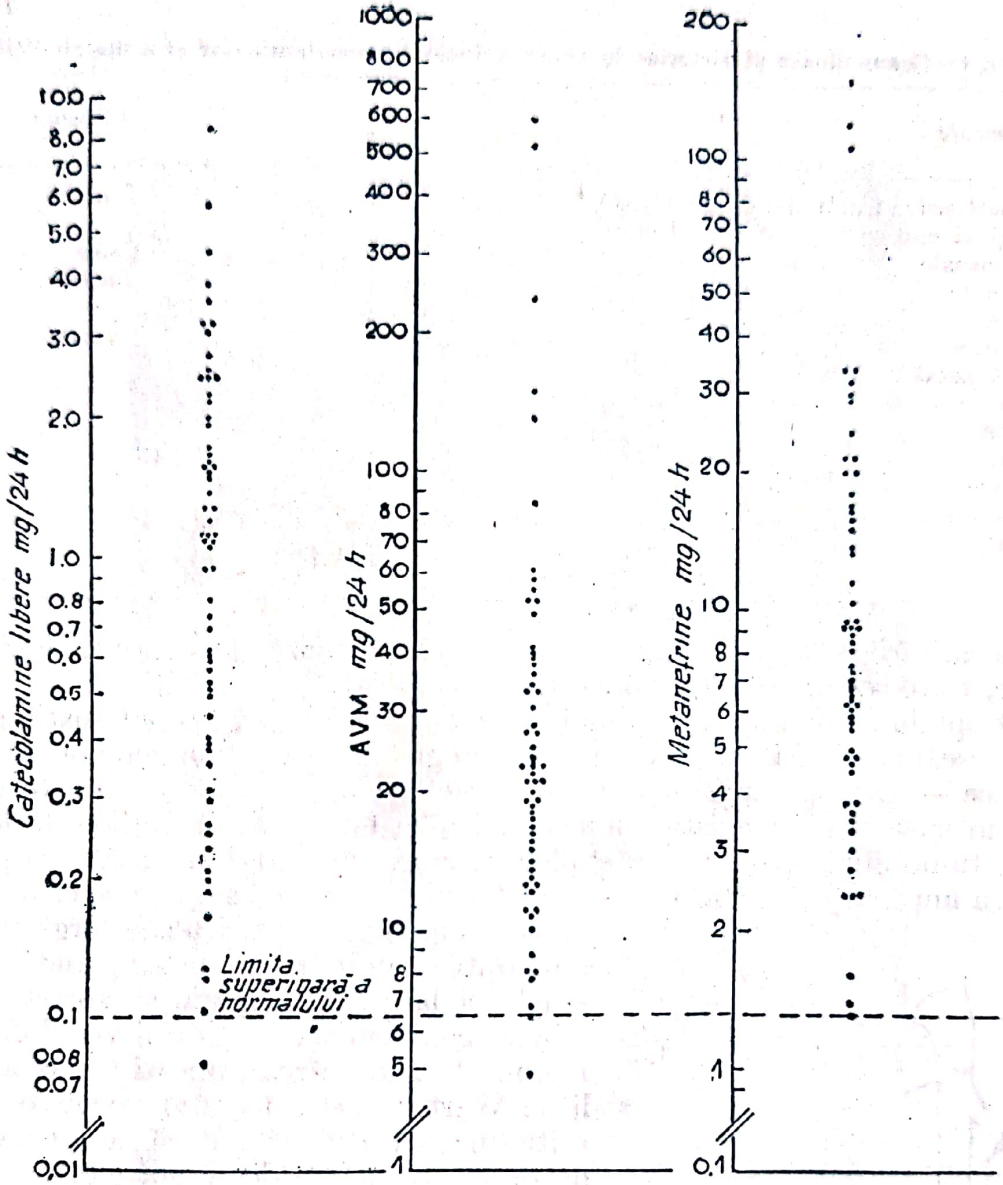


Fig. 7. **Excreţia urinară a catecolaminelor, a metanefrinelor şi AVM la 64 pacienţi cu feocromocitom, confirmat operator** ***(după Sjoerdsma A., 1969).***

suprarenaliană), două metode aduc un aport în localizarea feocromocitoamelor: 1) retropneumoperitoneul, cu insuflare gazoasă combinat cu tomografii (10, 48 b), permite a vizualiza deseori tumora situată în suprarenale. Tehnica impecabilă, cere şi o interpretare atentă, existînd posibilitatea unor imagini false tumorale (grăsimea perisuprarenaliană, umbre gastrice, pancreatice, hepatice sau splenice). Unele incidente: puseu tensional (ca în cazul nostru no. 1, O. V.) sau colaps, cer a fi pregătiţi cu mijloacele necesare a le combate (fig. 8);

2) aortografia prezintă posibilitatea a pune în evidenţă localizările extrasuprarenaliene sau multiple (2, 3, 4, 10, 63). Tehnica Seldinger o preferăm metodei pe calc translombară, creînd mai puţine riscuri (10).

Tabel 8

Precauţii medicamentoase şi dietetice în vederea dozării catecolaminelor şi a metaboliţilor săi

Medicamente	*Alimente*
Antihipertensive: alfametildopa, IMAO	Ceai
Derivaţi ai adrenalinei: de ex. decongestive nazale	Cafea
Tetracicline	Vanilie
Regitină	Banane
Barbiturice	
Clorpromazină	
Chinină	
Digoxină	
Insulină	
Histamină	
Acid nalidixic	
Clofibrat	
PAS	

Localizările toracice impun radiografii toracice în diverse incidenţe (oblice, transverse) (10, 63, 65).

O opinie aparte au Engelman şi Sjoerdsma (10, 20) cînd susţin: „noi nu încercăm a găsi tumorile prin aortografie sau retropneumoperitoneu, deoarece — după părerea noastră — astfel de procedee sînt riscante şi rar utile, în special cînd există tumori multiple. Cel mai bun mijloc de localizare a tumorilor constă într-o explorare chirurgicală minuţioasă" (O opinie similară împărtăşeşte Gifford — 11). Incizia folosită este transversă abdominală superioară, suficient de largă pentru a permite examinarea ambelor glande suprarenale, a lanţului simpatic şi aortei abdominale, conform recomandării vechi dată de Hume (9). Dimpotrivă, autori francezi (Milliez; Warter — cit. 10, 66) socot o atare atitudine nejustificată, dacă se ţine seama de datele furnizate de radiologie.

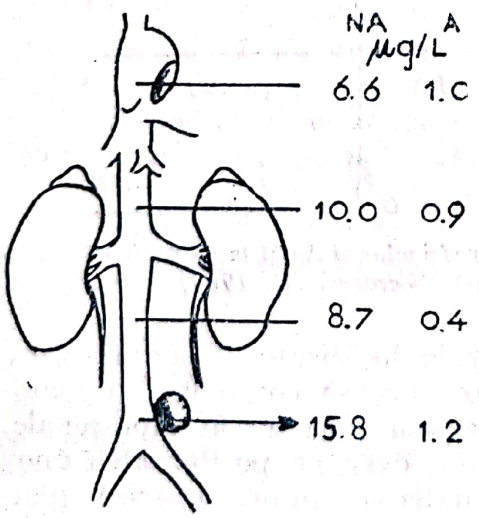


Fig. 9. Localizarea feocromocitomului prin dozări la diverse nivele ale venei cave inferioare. Cele mai mari cantităţi s-au găsit (săgeata) acolo unde tumora s-a descoperit operator *(după Anton A.H. şi Goldberg L.I., 1970)*

O metodă propusă de von Euler (10, 20, 66) constă în dozarea catecolaminelor plasmatice în vena cavă inferioară, în eşantioane de sînge prelevate la nivele etajate: nivelul tumorii corespunde conţinutului plasmatic cel mai ridicat în catecolamine, fiind situat la vărsarea în vena cavă inferioară a venei de drenaj al tumorii (fig. 9). În timp ce cateterul se retrage sub control radioscopic, de la originea venei cave inferioare pînă la bifurcaţia iliacă, se prelevă, la diferite etaje, cîte 20 ml sînge, dozîndu-se catecolaminele prin metoda trihidroxiindolică (3, 64). Metodă elegantă şi re-

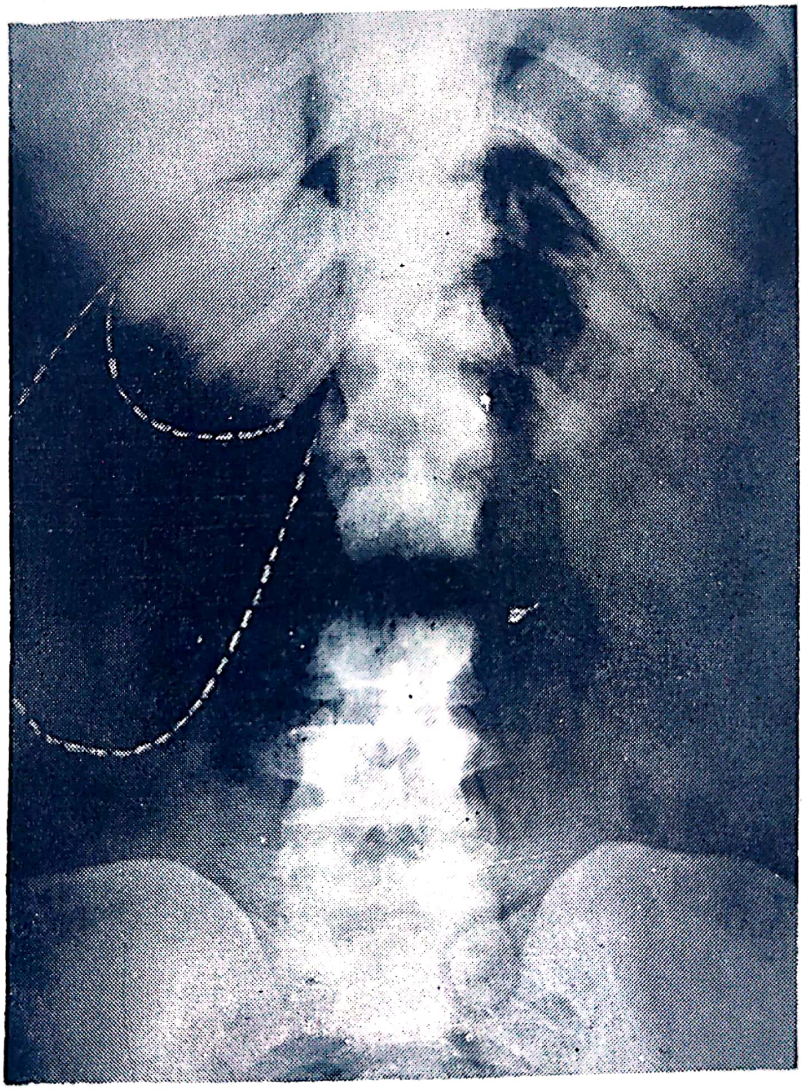


Fig. 8. Retropneumoperitoneul în feocromocitom: vizualizarea tumorii medulosuprarenaliene drepte. Bolnava O. V., 30 ani.

Scanned with OKEN Scanner

lativ inofensivă, ea oferă informaţii valoroase, aşa cum o confirmă diferiţi autori: Masse—Labadie (pe 19 cazuri publicate, dintre care două personale) ş.a. (10, 67, 68,69). *Cateterizarea venei cave inferioare* oferă totodată prilej pentru flebografia venei cave inferioare (pe sondă), urmată la 10 minute de urografie. Utilizarea metodei în diagnosticul topografic al feocromocitoamelor, ar fi (după Crout şi Sjoerdsma) (18, 20, cit. 63) : punerea în evidenţă a tumorilor extraabdominale, pacienţi prea fragili sau atunci cînd o explorare chirurgicală anterioară s-a dovedit negativă. Harrison T. S. şi col. (69), pe baza experienţei personale (confruntări operatorii), consideră „cateterizarea venei cave inferioare drept o tehnică valoroasă, inofensivă şi precisă în localizarea preoperatorie a feocromocitoamelor". Totuşi, o oarecare reţinere reiese din lucrarea lui Masse-Labadie G. (67), care atrage atenţia că „venele aberante pot vărsa sîngele tumorii într-un punct al venei cave inferioare foarte depărtat de tumoră", ceea ce pretează la false informaţii. Indiferent de unele opinii contradictorii exprimate mai sus, noi considerăm că în condiţiile unui tablou clinic sugestiv şi al unor dozări biochimice semnificative, pentru localizarea/descoperirea tumorii cromafine, va trebui să se recurgă — in extremis — la o largă laparatomie exploratorie sau — dacă cazul o impune — la o toracotomie. „Lombodiagnosticul" este astăzi părăsit.

Cele 3 etape : clinică, chimică şi radiologică (64, 65, 70) se pot completa cu *testele farmacodinamice*, de inhibiţie (fentolamina = regitina, cel mai uzual) sau de *provocare* (histamina obişnuit). Tabelul 9 rezumă datele esenţiale cu privire la aceste teste.

Tabel 9

Teste farmacodinamice utilizate în diagnosticul feocromocitomului

	Cantitatea/calea	*Criterii*
I. *De provocare*		
Histamina (Roth şi Kvale, 1945)	0,025—0,05 mg i.v. rapid	— creşteri de 60/20 mm în 1/2—2 minute — creşteri 20/10 mm faţă de Cold pressor test (Gifford)
Tiramina (Engelman şi Sjoerdsma, 1964)	0,25—0,5—1 mg i.v. (în 5 ml. ser fiziologic	— creşterea cu 20 mm a tens. sistolice (în medie cu 42 mmHg)
Glucagon (Lawrence, 1967)	1 mg i.v.	— creştere cu 65/25 mm
II. *De lizã*		
Phentolamina = Regitin (Iseri, Emlet, 1951)	5 mg i.v. rapid	— scăderi 35/25 mm în 2 min., cu o durată de 10 min.

Testele cu benzodioxan, dibenamină, tetraetilamoniu sau mecholyl au fost părăsite de mult

Cu privire la interpretarea şi valoarea lor, sînt de reţinut următoarele (2, 4, 5, 20, 71, 72, 73, 74, 75, 76):

a) Pentru a fi semnificative, variaţiile tensionale trebuie să fie egale sau superioare : 35 mmHg pentru sistolică şi 25 mmHg pentru diastolică

(creşteri sau coborîri); atentă stabilire a tensiunii arteriale de bază, prin repetate măsurări (15—30 min.);

b) execuţia prealabilă, drept element de comparaţie, a testului presor la rece (Hines şi Brown) este recomandabilă (în formele normotensive);

c) toate testele farmacodinamice dau un procent mai mare sau mai mic de false rezultate pozitive sau negative (aproximativ 15—30% din cazuri);

d) ele nu sînt complet inofensive (ex. testul la histamină), cerînd a fi pregătiţi pentru creşteri brutale (se va administra pe loc phentolamină).

Faţă de progresele recente în dozările biologice ale catecolaminelor şi metaboliţilor săi, interesul practic al testelor farmacodinamice în diagnosticul feocromocitoamelor a scăzut foarte mult, unii autori renunţînd total la ele.

Un test particular, ce nu foloseşte agenţi farmacodinamici, este *testul posturii* („tilt test"), recomandat de Harrison T. S. şi col. (1967) (76): după micţiune, pacientul este culcat pe o masă basculantă unde rămîne 3 ore (timp în care ingeră lichide); goleşte vezica şi apoi este ridicat la 70° (aproape vertical), 3 ore (timp în care bea lichide), golind din nou total vezica urinară la sfîrşit. Dozarea în cele două mostre — culcat şi la 70° — a noradrenalinei (met. von Euler şi Lishajko) descoperă la 7 din 8 feocromocitoame o excreţie urinară mult mai mare (diferenţă semnificativă) faţă de normotensivi sau cei cu hta es. Obiecţiune: durata lungă a testului — 6 ore (20).

Desigur, ca în orice hta, examenul clinic se va completa cu:

— fundul de ochi (frecvent gr. III şi IV, mai ales în forma cu hta permanentă); unii au semnalat predominenţa spasmelor şi edemului, faţă de elementele de scleroză (78); în genere, nu există semne oculare specifice (77);

— electrocardiograma, ale cărei modificări sînt în raport cu durata bolii şi valorile tensionale; ea poate ajuta şi la depistarea tulburărilor frecvente de ritm cardiac (mai ales în criză) (2, 3, 10, 20, 63). Pe baza datelor din literatură şi a experienţei personale (21 cazuri de feocromocitom verificate operator sau necropsic), Saint-Pierre A. şi col. (79) fac un studiu asupra modificărilor electrocardiografice din feocromocitom, pe care le clasifică astfel: hipertrofie ventriculară stîngă, tulburări de ritm cardiac (de la tahicardie sinusală la fibrilaţie ventriculară), insuficenţă coronariană, tulburări de repolarizare şi tablou electrocardiografic de miocardopatie specifică (prin hipercatecolaminemie). Papadopol S. (80) notează în 5 din cele 13 cazuri personale de feocromocitom, tulburări de repolarizare şi reaminteşte ipotezele explicative ale modificărilor electrocardiografice: 1) efectele catecolaminelor asupra beta-receptorilor din miocard; 2) hipoxia miocardică; 3) suprasolicitarea ventriculară consecutiv hta sistemice; 4) acţiune directă asupra miocardului;

— explorarea funcţională a rinichiului arată o atingere renală, mai puţin severă ca în alte forme de hta, în contrast cu fundul de ochi şi valorile tensionale. De notat uneori: proteinurie şi azotemie (2, 10, 20).

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte particulare (speciale) (2, 10, 81, 82, 83, 84, 85, 86).

Deosebim :

a) *asocieri* morbide :

— cu facomatozele

— cu cancerul tiroidian (sau alte cancere)

— cu adenoame endocrine

b) *forme simptomatice*, în care predominența unor tulburări poate constitui cauze de erori de diagnostic ; le menționăm pe scurt:

forme cu tulburări de ritm cardiac

forme cu tulburări metabolice, în special glicoregulatorii, imitînd un diabet zaharat (fig. 10)

forme maligne

forme sudorale pure

forme pseudohipertiroidiene

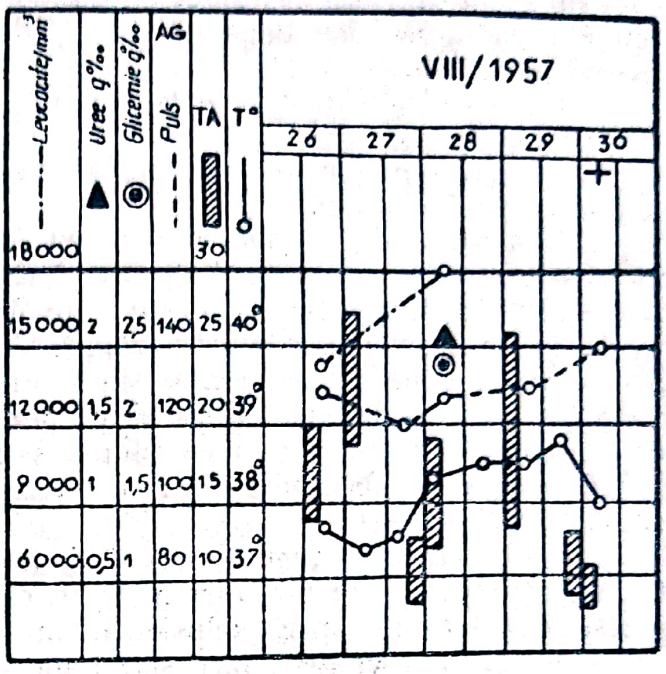


Fig. 10. Forma metabolică a feocromocitomului. Bolnavul A.G., 55 ani

forme cu poliglobulie sau alte modificări hematologice. Toate acestea au fost amintite la paragraful afectat patofiziologiei și nu considerăm util a reveni cu noi detalii.

Experiența noastră cuprinde 13 cazuri de tumori ale sistemului simpatoadrenal (33, 34) :

— 10 feocromocitoame, dintre care :

1 feocromocitom malign, însoțit de situs inversus fără hta și cu metastaze multiple ;

2 feocromocitoame benigne foarte voluminoase (2 500 și 2 600 g), parțial chistice, fără hta ;

1 feocromocitom cu hipotensiune arterială ortostatică, pînă la colaps ;

3 feocromocitoame bilaterale (1 malign și 2 benigne) ; cel benign se asocia cu o litiază biliară.

Cele 7 feocromocitoame unilaterale se repartizau astfel : 5 la dreapta și 2 la stînga.

— 1 hiperplazie de suprarenală stîngă, cu hta ;

— 1 simpatom malign, cu hta permanentă ușoară și metastaze pulmonare și hepatice ;

— 1 tumoră glomică, cu hta formă malignă.

Deci numai 10 din cazurile proprii s-au însoțit de hta, iar trei nu (2 feocromocitoame benigne și 1 feocromocitom malign) ; hta a fost permanentă la 3 bolnavi : 1 simpatom malign, 1 hiperplazie suprarenaliană unilaterală și 1 tumoră glomică.

În toate cazurile diagnosticul s-a bazat pe examenul histologic : în 9 cazuri la operație și în 4 la necropsie.

În 1973, Manasia M. și col. (87) publică 8 cazuri de feocromocitom, operate cu succes, iar Papadopol S. (80), face un studiu asupra celor 13 cazuri personale.

În concluzie, *diagnosticul pozitiv* de feocromocitom este de 3 feluri: *clinic, biochimic și radiologic*. Îmbinarea judicioasă a acestor trei elemente oferă, în marea majoritate a cazurilor, șansa unui diagnostic corect, deci și a unei terapii cauzale.

Diagnosticul defarențial se face cu toate formele de hta. Dintre numeroasele „măști" pe care le poate îmbrăca feocromocitomul, adevărate „capcane" de diagnostic, amintim: tireotoxicoza, porfiria acută intermitentă, nevroza astenică, diabetul zaharat, tumorile „necromafine" (ganglioneurinoame și neuroblastoame), sindromul Guillain-Barré (poliradiculonevrita cu tulburări de sensibilitate și motilitate, hta și excreție urinară mărită de catecolamine), intoxicații cu plumb sau thaliu, epilepsia.

Supoziția de feocromocitom se va emite în următoarele împrejurări (2, 3, 7, 23, 63, 88):

— orice hta permanentă, sub 50 de ani, mai ales însoțită de palpitații, transpirații și slăbire; o dozare a AVM, ca test de orientare, este imperios necesară (diagnostic „per exclusionem");

— o hta „în valuri", fără simptome caracteristice;

— stări patologice caracterizate prin „episoade paroxistice", indiferent de felul simptomelor: tulburări vasomotorii, dureri toracice sau lombare, reacții anxioase cu cefalee, convulsii;

— stări „hipermetabolice" (febră, hiperglicemie, azotemie, M. B. crescut), fără o cauză bine definită;

— stări cardiocirculatorii acute (hipotensiune ortostatică, colaps) sau tulburări paroxistice ale ritmului cardiac;

— hta cu modificări neurocutanate (von Recklinghausen, von Hippel-Lindau, de ex.);

— răspunsuri inadecvate (presorii sau depresorii) la traumatisme ușoare, anestezie sau în cursul sarcinii.

Rezultă deci, că ori de cîte ori va exista, la un hipertensiv sau oricare alt pacient, cea mai mică bănuială de feocromocitom, executarea cel puțin a unei dozări de AVM sau derivaților metoxilați și catecolaminelor, este obligatorie. Nu se va uita însă posibilitatea ignorării tumorii cromafine chiar cu aceste teste biochimice, fie datorită unor erori în colectarea urinii sau tehnica de dozare, fie datorită existenței (mai rare) a cazurilor cu eliberări reduse de catecolamine (20). Repetarea testelor de diagnostic sau explorarea chirurgicală se impune uneori (20, 23, 63, 64, 66, 88).

Tratamentul medicamentos. Contraindicațiile tratamentului chirurgical (vezi cap. Chirurgia hta secundare) constituie indicația tratamentului medical. Prin urmare, medicația va fi folosită în feocromocitomul malign cu metastaze, formele pluricentrice, neidentificarea sediului tumorii cromafine sau alți factori ce nu permit ablația tumorii.

Dacă administrarea *phentolaminei* (Regitine 50—75 mg/zi per os) (3, 63), dat fiind efectul său de scurtă durată, nu a dat rezultate, cel mai bun blocant α adrenergic pare a fi phenoxibenzamină (Dibenzilin); acesta, în administrarea de lungă durată, influențează favorabil atît simptomele clinice

cît și cele biochimice (3, 5, 23, 63). Doza inițială de 20—30 mg/zi se poate crește progresiv (3), pînă ce se obține efectul dorit. Dat fiind durata lungă de acțiune, fenoxibenzamina se poate administra într-o unică priză sau două prize. Ca efecte secundare: hipotensiune ortostatică trecătoare, congestie nazală și sedare ușoară.

În curs de experimentare este *alfa-metil-para-tirozina* (α MPT = preparatul MK 781 — Merck, Sharp și Dohme) inhibitor al primei etape a sintezei catecolaminelor (transformarea tirozinei în DOPA) prin competiționarea tirozin-hidroxilazei (3, 7, 63). Engelman și Sjoerdsma (89) remarcă cu α MPT o ameliorare netă a manifestărilor clinice, reducerea frecvenței cardiace și scăderea tensiunii arteriale, ca și revenirea la normal a excreției urinare de AVM. Jones (7, 60) este mai puțin satisfăcut de utilizarea α MPT ca medicație preoperatorie. Utilizarea unui alt inhibitor al sintezei catecolaminelor, α-metil-DOPA (propusă de Sheps și col. (90), nu a dat rezultate satisfăcătoare, fiind părăsită.

Propranololul (beta-blocant) este indicat pentru a reduce tahicardia și a combate tulburările de ritm; doza uzuală va fi de 10 mg de 3—4 ori pe zi, pe cale orală. În cazuri de tulburări paroxistice de ritm (eventual intra- sau postoperator), ca un tratament de urgență, se va administra 5 mg intravenos încet (atenție la efectul inotrop negativ, ce poate agrava o atingere miocardică latentă) (3, 6, 7).

Utilitatea pregătirii preoperatorii medicamentoase cît și modul de a combate complicațiile intraoperatorii (crizele hipertensive sau colapsul) (91), care apar la manipularea/extirparea tumorii, vor fi abordate la capitolul chirurgia hta secundară.

BIBLIOGRAFIE

1. Feocromocitomul

1 Kaufmann W., Meurer K. A.: *Phäochromocytom*; în Arterielle Hypertonie (red. Heintz și Losse), edit. G. Thieme, Stuttgart, 1969, p. 226.

2 Warter J., Stock D.: *Phéochromocytome et hypertension artérielle*; J. méd. Strassb., 1 15, 1907.

3 Hickler R. B., Thorn G. W.: *Pheochromocytoma*, în *Harrison's Principles of Internal Medicine*, edit. Mc. Graw—Hill Inc. NewYork, 1974, p. 525.

4 Wollheim E., Moeller J.: *Phäochromozytom*, în Handbuch der inneren Medizin (red. Bergmann, Frey, Schwiegk), edit. Springer—Berlin, 1960, p. 646.

5 Tcherdakoff Ph., Samarcq P., Alexandre J. M., Idatte J. M., Milliez P.: *Hypertension artérielle par phéochromocytome.* A propos de 20 cas; Sem. Hôp., 43: 2 011, 1967.

6 Anton H. A., Goldberg L. I.: *Pheochromocytoma*, în The Heart (red. Hurst și Logue) edit. McGraw-Hill Book, New York, 1970, p. 1 088.

7 Reck G., Vetter W., Armbruster H., Beckerhoff R., Siegenthaler W.: *Endokrine Hypertonie*; Praxis, 63: 589, 1974.

8 De Graeff J., Horak B. J. H.: The incidence of pheochromocytoma in the Netherlands; Acta med. Scand., 176: 583, 1964.

9 Hume D. M.: *Pheochromocytoma in the adult and in the child*; Amer. J. Surg., 99: 458, 1960.

88 Wolf H. P.: *Die Differentialdiagnose der essentiellen Hypertonie*; Internist, 9: 73, 1968.
89 Engelman K., Sjoerdsma A.: *Catecholamines and phaeochromocytoma*; Clinician, 1: 109, 1971.
90 Sheps S. G., Kottke B. A., Tyce G. M., Flock E. V.: *Effect of methyldopa on the metabolism of catecholamines and tryptophan in metastatic pheochromocytoma*; Amer. J. Cardiol., 14: 641, 1964.
91 Schega W., Josefiak K., Körner M.: *Die operative Behandlung des Phäochromozytoms*; Med. Klin., 68: 1 423, 1973.

2. ALDOSTERONISMUL PRIMAR

Sindromul Conn

Constantin I. Negoiță

În 1954, lucrînd în Hawai în problema acomodării la căldură (fenomen la care suprarenala participă prin conservarea sodiului în urină și sudoare) (1, 2, 3), Conn J. W. descoperă, la o femeie de 34 ani care prezenta o hta sistolică (180—190 mmHg) însoțită de crize de slăbiciune, chiar paralizii musculare, tetanie, poliurie și surprinzătoare tulburări electrolitice (în special o kaliemie de 1,6—2,5 mEq/l și o rezervă alcalină de 82 vol CO_2%), o tumoră corticosuprarenală (adenom) de 14,8 g, a cărei extirpare chirurgicală a dus la dispariția simptomelor, a tulburărilor electrolitice și normalizarea tensiunii arteriale (120/80 mmHg), care se menținea 15 ani mai tîrziu (4). De notat valori mult crescute ale excreției urinare a aldosteronului (metoda Neher și Wettstein) (5). Sindromul nou descris de Conn avea unele asemănări cu constatările făcute la cîine de către Loeb și col. (1941) (cit. 3), prin administrarea de DOCA în exces (25 mg/zi, săptămîni în șir). În lucrarea sa originală (1) Conn observa similitudinea cazului propriu cu acela de nefrită cu pierdere de potasiu, publicat de Evans și Milne (1954) (6) în care era vorba de asemenea de o excreție mărită de electrocortină (aldosteron), caz la care ulterior (1957) s-a găsit tot o tumoră suprarenală, care, excizată a dus la vindecare (cit. 3). Prin denumirea dată de „aldosteronism primar" (A. p.) Conn voia să sublinieze localizarea primară în corticosuprarenală a cauzei ce declanșa tabloul clinic și de laborator, cu producție mărită de aldosteron. Prin urmare, numai la doi ani de la descoperirea aldosteronului (Simpson, Tait, Wettstein și col., 1952) (cit. 7), faptele confirmau realitatea sa în clinică.

În 1961, Conn studiase 12 cazuri personale și adunase 108 „aldosteronoame", publicate sau semnalate de alți autori (7). Conn definea clar aldosteronismul primar ca „o entitate clinică și patologică produsă de un adenom corticosuprarenal ce secretă aldosteron și care dispare prin înlăturarea chirurgicală a tumorii". El menționa în continuare că „simptomele se însoțesc de o alcaloză cronică hipernatremică, hipokalemică ce caracterizează boala" și că „bolnavii prezintă o formă curabilă de hta, tip benign" (8). În acest mod, autorul trasa cadrul nozologic al A. p., care ulterior a devenit sinonim cu „sindromul Conn". De la început Conn accentua necesitatea diferențierii noului sindrom de ceea ce el numea „forma secundară a aldosteronismului" — aldosteronismul secundar — întîlnit în special în stările edematoase, dar și în alte forme de hta (malignă, renovasculară) (7, 8). Dovada adusă ulterior că și alți „mineralocorticoizi" pot produce sindroame clinice apropiate, l-a făcut pe Luetscher (în 1958) (9) să integreze A. p. într-un cadru mai larg, care a primit denumirea de „sindrom mineralocorticoid", denumire acceptată și de Biglieri (10). Se știe că termenul de mineralocorticoid este atribuit acelor hormoni care influențează reabsorbția tubulară a sodiului: aldosteron, dezoxicorticosteron (DOC), corticosteron (complexul B), 18 hidroxidezoxicorticosteron (18 OHDOC) și 18 hidroxicorticosteron (18 OH-B) (11).

Clasificare. În 1961, Conn (8) propunea următoarea clasificare a aldosteronismului cu hta, care, deși depășită, conservă încă un interes pentru clinician și de aceea o reproducem.

I. *Hiperaldosteronism „congenital"* :

A) obișnuit hta malignă

B) hiperplazie corticosuprarenală bilaterală sau glandele suprarenale sînt aparent normale

C) leziune primară în aparatul juxtaglomerular ?

II. *Aldosteronism „primar"* :

A) hta benignă

B) adenom de corticosuprarenală.

III. *Aldosteronism „secundar"* :

A) cu hta malignă :

1. Ischemie renală — pierdere de sodiu ?

a) obstrucție arterială renală

b) hta esențială accelerată

c) stimularea ap jg, renal prin scăderea fluxului sanguin renal

2. Hiperplazie corticosuprarenală bilaterală sau suprarenale aparent normale

B) cu hta benignă :

1. hta esențială

2. hiperplazie corticosuprarenală bilaterală sau suprarenale aparent normale

3. un grup neomogen (probabil).

Cu acest prilej, Conn remarca că aldosteronismul „congenital" se întîlnește la pacienți tineri (între 9—23 ani la grupul cercetat), mai ales sex masculin, prezentînd o hta severă, cu alcaloză hipokaliemică, la care se găsește o hiperplazie a suprarenalelor (nu tumoră localizată), iar suprarenalectomia subtotală nu aducea vindecări întotdeauna ; bănuind un defect genetic în sistemul renină-angiotensină, Conn recomandă denumirea de „aldosteronism congenital", pe care o preferă aceleia de „juvenil". Această entitate este azi negată (Wolff) (citat 11, 21), de fapt fiind vorba de forme anatomo-clinice ale A. p. la tineri.

O clasificare corespunzătoare stadiului actual al cunoștințelor a A. p. este cea recomandată de Biglieri, Stockigt și Schambelan în 1972 (12) și care deosebește 4 tipuri :

1. *Aldosteronismul primar*, prin adenom (aldosteronom), rar carcinom, în care coexistă elementele clasice : hta, hipokaliemia, excreția exagerată de aldosteron în urină, activitate scăzută/nulă a reninei plasmatice (arp) cel mai des curabilă operator (14) ;

2. *Hiperaldosteronismul „idiopatic"* (termen sugerat de Liddle) în care originea este neclară ; la anomaliile menționate anterior, nu se găsește la intervenție un adenom unic, ci o hiperplazie difuză micro- macronodulară bilaterală, așa cum reiese din statisticile lui Biglieri (16) și Baer (22) ;

Scanned with OKEN Scanner

	Aldosteriosm primar	Adenoame	Hiperplazie
Biglieri şi col.	49	35	15
Baer şi col.	23	12	11

Rezultatul postoperator diferă în hiperplazia suprarenală bilaterală faţă de A. p.: doar 60% reduceri semnificative ale tensiunii diastolice (22), bolnavii fiind urmăriţi 10 ani postoperator. De menţionat interpretarea dată de Baer, după care aceste hiperplazii ar fi secundare, reacţionale unor leziuni renale arteriolare şi glomerulare, dovedite prin biopsie renală (de aici şi numele de aldosteronism „pseudoprimar" dat de Baer (22). Ar reprezenta 1/3 din toate cazurile de A. p. (12);

3. *Hiperaldosteronismul „nedeterminat"* : la caracteristicile A. p. se adaugă suprimarea secreţiei/excreţiei mărite de aldosteron cu reîntoarcerea la valori normale, prin administrare de DOCA, fapt neîntîlnit în celelalte forme (12);

4. *Hiperaldosteronismul remediabil prin glucocorticoizi,* identificat de Sutherland şi col. (1966); Miura (1968) şi Salti (1969): o formă rară, mai ales la copii, în care tratamentul cu dexametazonă normalizează rapid hta, hiperaldosteronismul şi hipokaliemia (cit. 11, 12). Semnificaţia acestui tip nu este cunoscută: bloc enzimatic sau intervenţia unui factor central sensibil la dexametazonă (11).

În toate aceste variante etiopatogenice şi morfoclinice ale aldosteronismelor primare, numitorul comun este secreţia/excreţia mărită de aldosteron.

Aldosteronismul „secundar" constă într-o secreţie exagerat de mare de aldosteron, drept răspuns la stimuli cu punct de plecare în afara suprarenalelor. Astfel, hipovolemia arterială în stările edematoase (ciroză hepatică, sindrom nefrotic sau insuficienţă cardiacă congestivă) sau vasoconstricţia renală (în hta malignă, accelerată) constituie stimuli ai aldosteronismului secundar (15).

Aldosteronismul *„terţiar"* se deosebeşte atît de cel primar, cît şi secundar. Într-o fază iniţială, un stimul extraadrenal induce secreţia mărită de aldosteron şi modificări patologice în corticosuprarenală, încît într-un stadiu mai tardiv, hiperaldosteronismul devine independent de stimulul iniţial (17).

Frecvenţa. Constituie obiectul unor opinii controversate, mai ales din momentul în care Conn J. W. şi col. au descris aldosteronismul primar *„normokaliemic"* (1965) (19), ceea ce l-a determinat să afirme că sub masca multor cazuri de hta es. se ascunde un A. p., a cărui frecvenţă ar ajunge astfel pînă la 15—20% din totalul hta. (Conn estima la 2—3 milioane numărul cazurilor de A. p. în SUA). (37). În sprijinul unei atare afirmaţii Conn şi col. (18, 19, 20) aduceau următoarele considerente: a) apariţia unei hipokaliemii la aproximativ 25% din hipertensivii trataţi cu tiazide; b) punerea în evidenţă în 25% din bolnavii cu hta es. a unei hiperaldosteronurii (Garst şi col.); c) prezenţa la necropsii (Scherwin R.) a unui adenom unic corticosuprarenal în procent de 20% la hipertensivi şi doar 1,8% la normo-

Scanned with OKEN Scanner

tensivi; d) găsirea de către Brown și col. pe un lot neselecționat de hipertensivi a unei scăderi a arp în 20% din cazuri; e) apariția hipokaliemiei în A. p. s-ar face abia după ani de evoluție.

Dacă realitatea A. p. normokaliemic este neîndoielnică, estimarea unei frecvențe atît de mari a fost supusă unor numeroase obiecții. Într-adevăr, Kokko și col. (23), pe un material necropsic de 1495 pacienți, constată existența hta cu aceeași frecvență la cele 3 categorii alcătuite în raport cu starea suprarenalei: normală, hiperplaziată sau adenomatoasă. De asemenea, Laragh, Sealey și Sommers (24), dozînd secreția/excreția de aldosteron și arp pe o serie consecutivă de 73 cazuri de hta es., formă benignă, nu întîlnește nici un caz de A. p.; ei mai scot în evidență frecvența egală a adenoamelor corticosuprarenaliene la autopsie, indiferent de prezența sau nu a hta. În sfîrșit, Kaplan N. M. (25, 26, 27), un contestatar notoriu, face următoarele observații, bazat pe experiența sa personală: 1) aldosteronuria este rareori crescută la hipertensivii care au manifestat o hipokaliemie în cursul terapiei cu diuretice; 2) conținutul în aldosteron al suprarenalelor adenomatoase de la normo- sau hipertensivi est în limite normale, mult inferior față de cei cu A. p.; 3) nu există o diferență semnificativă între excreția/secreția aldosteronului la 43 hipertensivi neselecționați față de 39 persoane normotensive. Însuși Conn (28, cit. 29), în lucrări ulterioare, consideră realist un procent de 5% pînă la 8% (în 1972), totuși cu mult superior celui apreciat de Kaplan (30) de 1% din totalul hta. Este însă probabil, așa cum o afirmă Conn (cit. 29), că este dificil de a da un răspuns definitiv cu privire la incidența A. p. atît timp cît tehnicile de detecție (dozarea aldosteronului și arp, metodele radiologice pentru studiul suprarenalei) nu se vor simplifica și utiliza larg în clinică. Chiar dacă frecvența A. p. nu este mare, el constituie o formă de hta endocrină rară, dar interesantă în mod deosebit prin posibilitatea vindecării sale radicale. Dacă în 1964 Conn (31) analiza 145 cazuri iar Koczorek, în același an (7), avea cunoștință de 207 cazuri sigure de A. p. (prin adenom), în ultimii 10 ani numărul cazurilor publicate sau comunicate a crescut mult, în paralel cu investigațiile perfecționate. Lauler considera că 400 cazuri au fost publicate pînă în 1969 (32). Cu privire la distribuția pe sex și vîrstă, fig. 1 (după Koczorek) ilustrează două fapte: a) frecvența de două ori mai mare la femei și b) 72% (aproape 3/4 deci) din cazuri se întîlnesc între 30—50 ani (7).

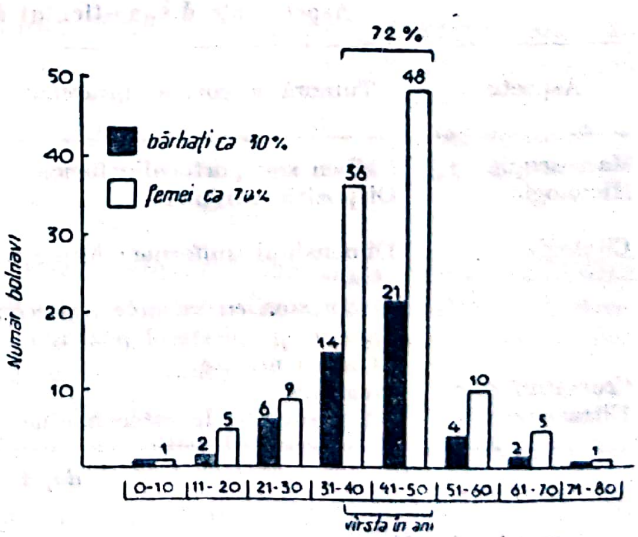


Fig. 1. Distribuția pe sex și vîrstă a aldosteronismului primar (164 bolnavi). Procentele se referă la numărul total de bolnavi *(după Koczorek Kh.R., 1964)*

Morfopatologie. În marea majoritate (aproximativ 90% din cazuri), aldosteronismul primar constă dintr-un adenom unic,

solitar, al corticalei suprarenalei („aldosteronom") și doar în 10% din cazuri, adenoame multiple sau hiperplazia difuză a corticosuprarenalei (13, 33, 34). La copii, adenoamele se întîlnesc rar (doar 10 cazuri publicate pînă în 1971)(34). Din 157 pacienți cu aldosteronism primar, 139 prezentau un adenom solitar, 12 adenoame multiple și 6 hiperplazie în corticosuprarenală (33). În genere, adenoamele sînt bine incapsulate, proeminînd adesea la suprafață (35). Cînd sînt situate profund, nu se pot palpa, fiind greu identificabile (35).

În genere mici, au un diametru sub 3 cm (33), mai frecvent între 0,9—1,5 (34); rar pot atinge 6 cm (35). Greutatea medie în jurul a 6,0 g, rar peste 30 g (34), excepțional 79 g (33). Micimea lor explică dificultatea evidențierii lor prin examene radiologice sau ignorarea în cursul intervenției chirurgicale.

Caracteristic este aspectul pe secțiune, de culoare galben-portocalie, nuanță lucioasă, datorită conținutului bogat în lipide (33, 34, 35).

Histologic apare sub forma de cordoane de celule mari cu polimorfism celular (35), în activitate mitotică, imitînd predilect zona glomerulară, dar uneori și fasciculară (33, 34, 35). Astfel, chiar anatomopatologic experimentați nu pot face deosebire între un aldosteronom și un adenom corticosuprarenal din sindromul Cushing (33, 34, 35). Studiul electron-microscopic (7 cazuri) a arătat că mitocondria celulei tumorale posedă creste ca o placă, asemănătoare celulelor din zona glomerulară sau creste tubuloveziculare, asemănătoare zonei fasciculare sau un tip celular hibrid (cit. 34).

Incubația de felii din corticosuprarenală rezultă în producția de aldosteron, dar și alți mineralocorticoizi sau cortisol (Luetscher) (cit. 35).

În tabelul 1 reproducem (după Oertel și Anderson) (35), elementele diagnosticului diferențial între tumorile cromafine și cele ale corticalei suprarenalei, o problemă care uneori confruntă pe anatomopatolog.

Tabel 1

Aspecte ale diagnosticului diferențial morfologic

Aspecte	Tumoră a corticosuprarenalei	Feocromocitom
Macroscopic	Galben sau portocaliu lucios	Gri, roșu sau cafeniu
Histologic	Dispoziție cordonală	Mase, cuiburi, mozaic sau cordoane răsucite
Citologic	Dimensiuni uniforme; forme pătrate	Dimensiuni variate; forme poliedrice
	Citoplasma cu vacuole lipidice; Sudan și colesterol pozitive	Fără vacuole de lipide
	Uneori mitoze	
Cromafinitatea	Negativă	Pozitivă
Ultrastructura	Fără granule de catecolamine	Granule de catecolamine

după Oertel J.E. și Anderson W.A.D., 1971.

Tabloul clinic. Cîteva remarci premergătoare: 1) lipsesc stigmate exterioare tipice (spre deosebire de ex. de sindromul Cushing); 2) nu rareori există forme oligosimptomatice, în care hta stă pe primul plan; 3) asocierea cu atingeri renale, creează noi dificultăți de diagnostic (7).

Scanned with OKEN Scanner

I. *Simptomele* și *semnele clinice* pot fi grupate în două categorii (11, 36):

a) hta, care este constantă;

b) manifestările lipsei de potasiu, inconstante.

a) *Hta* la început trecătoare, apoi persistentă, este un simptom sigur și constant, avînd un clasic caracter benign, evidențiat de atingerea redusă a inimii (40% din cazuri) și alterațiile fundului de ochi: niciodată gr. IV, obișnuit gr. I—II (7, 11, 31, 36, 37). Cefaleea se întîlnește în mod obișnuit și poate fi pusă în legătură cu alcaloza metabolică, retenția de CO_2 și vasodilatația cerebrală (29). Creșterea tranzitorie a tensiunii arteriale în cursul sarcinii trebuie să rețină și ipoteza A. p. (29). Căderea posturală a tensiunii arteriale, neînsoțită obligator de tahicardie, este frecventă în stadiul de depleție potasică manifestă. Deși s-au descris uneori creșteri importante, atît ale tensiunii sistolice cît și diastolice, forma malignă constituie o raritate (7). Conn atrăgea atenția asupra benignității hta (31). Ignorarea lungă a diagnosticului și deci vechimea hta poate totuși duce la complicații vasculare, cerebrale și renale (11).

b) Manifestăriie clinice ale *depleției potasice* uneori puțin evidente, pot fi trecute cu vederea. Ele constau, într-un termen general, în ceea ce s-ar putea numi „disconfort muscular" (1/3 din cazuri pînă la 73%), care îmbracă diferite aspecte:

— slăbiciune musculară, predominent matinală, cu sediu la membrele inferioare; uneori permanentă, ea se accentuează la efort fizic;

— parestezii (furnicături, înțepături, gîdilituri, mai rar crampe dureroase) la față și extremități;

— paralizii - parezii periodice se adaugă mai rar (21%) fondului permanent de slăbiciune musculară. Durata lor variază (ore, rar zile) și determină o importență funcțională de diferite grade. Este vorba de parezii flasce, cu diminuarea — abolirea reflexelor osteotendinoase, fără atingerea sensibilității superficiale sau profunde. Survenirea sau agravarea lor sub tratament cu salidiuretice este sugestivă, fără a fi în mod obligator în strînsă corelație cu hipokaliemia;

— poliurie, în special nocturnă (nicturie), rezistentă la vasopresină și însoțită de polidipsie. Poliuria este relativ constantă (72% din cazuri) și exprimă un diabet insipid renal simptomatic (36).

Ca *semne fizice* menționăm (7, 11, 29):

— manevra Trousseau pozitivă este puternic în favoarea diagnosticului (17%) ca și semnul Chvostek, ambele expresia unei hiperexcitabilități neuromusculare latente. La femeie, în circa 1/4 din cazuri apar crize tipice de tetanie, manifestare clinică a alcalozei metabolice;

— manevra Valsalva poate fi de un real folos, lipsa puseului hipertensiv și a bradicardiei după încetarea presiunii intratoracice fiind element caracteristic A. p. (29);

— lipsa edemelor este, în sfîrșit, un semn negativ important (11).

Fig. 2 redă analiza simptomatologiei în 145 cazuri de A. p. (28).

Explorările paraclinice cuprind:

1) examene biologice care urmăresc a evidenția:

a) răsunetul metabolic al aldosteronului și

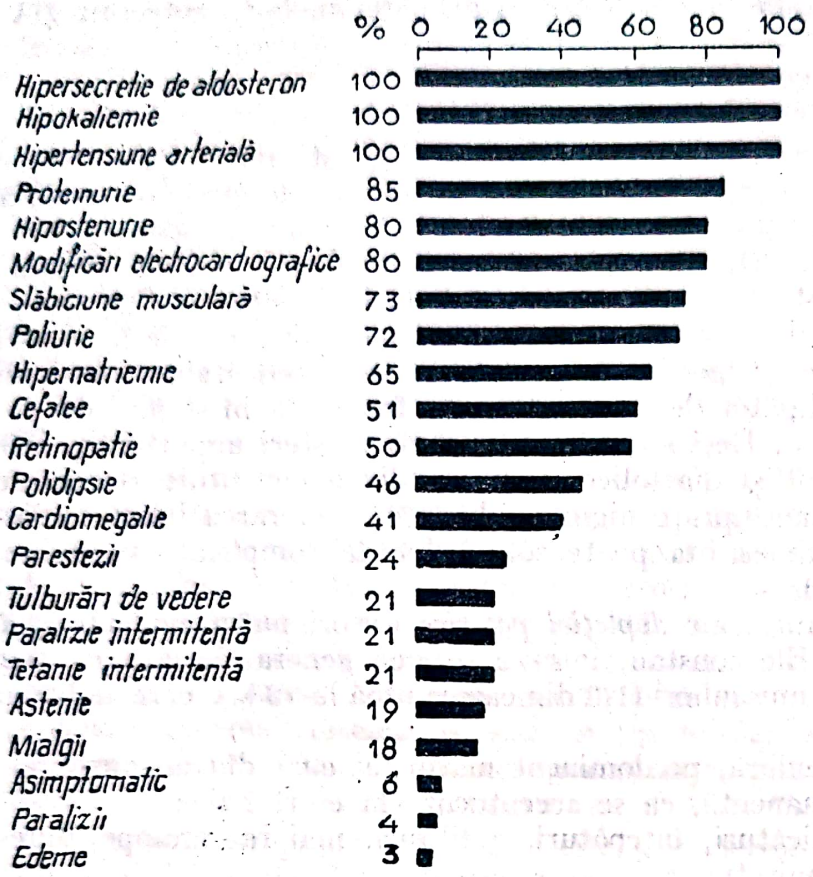


Fig. 2. Simptomatologia în 145 cazuri de aldosteronism primar *(după Conn J.W., 1964).*

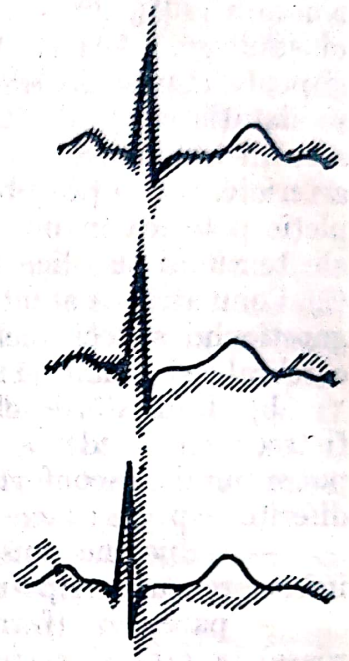


Fig. 3. Electrocardiograma în hipokaliemie *(după Jahnecke J., 1970).*

b) dovedirea excesului de secreție/excreție a aldosteronului și autonomiei sale;

2) examene radiologice ale suprarenalelor, cu scopul de a pune în evidență și localiza tumora producătoare de aldosteron.

1) *Examene biologice.*

a) *Consecințele metabolice ale aldosteronului.*

— *Hipokaliemia*, inferioară lui 3,5 mEq/l, nu rareori sub 3 mEq/l, ajungînd în cazuri extreme chiar pînă la 1 mEq/l, constituie caracteristica biologică facilă, frecventă (nu constantă) și esențială (29). Conn atrage atenția că o scădere a potasiului seric sub 3,2 mEq/l, la un hipertensiv supus medicației tiazidice, este un semn care poate induce în eroare, greșit interpretat în favoarea diagnosticului de A. p. (se va opri medicația 2 săptămîni, cerîndu-se o nouă dozare). Inversul acestui aspect: există și alte hta kaliopenice (ex. renovasculară — vezi diagnosticul diferențial). Electrocardiograma se poate traduce — în cazuri de carență mare în K^+ — prin o undă U mare, pozitivă, turtirea undei T cu subdenivelarea segmentului ST sau contopirea undelor T—U (54) (fig. 3). Dozarea potasiului seric, pentru a avea valoare, cere două precauții: a) bolnavul să fie în regim normosalin (6—9 g ClNa/zi = 100—150 mEq Na/zi), cu suprimarea salidiureticelor de cel puțin 2 săptă-

mîni; b) recoltarea sîngelui fără garou sau masaj, pe anticoagulant (11). Nu trebuie scăpat din vedere că în 7,6% din cazurile de A. p. (după Conn) concentrația serică a K este normală (A. p. normokaliemic) (20, 38). Sensibilizarea hipokaliemiei prin „încărcarea cu sare" (5—7 g/zi de sare, în tablete, ca adaos la dieta menționată, timp de o săptămînă) (38) poate provoca kaliureză mărită, deci accentua hipokaliemia.

— *Hipernatriemia* (peste 142—145 mEq/l) este rară, de o importanță secundară.

— *Alcaloza metabolică*, cu creșterea rezervei alcaline peste 60 vol. CO_2% (sau peste 26 mEq) și a pH sanguin peste 7,45, completează triada clasică metabolică a A. p.

Modificări sanghine minore: scăderea magneziului seric, scăderea hematocritului (prin hipervolemie) și tulburări ale probei hiperglicemiei provocate (de glicoreglare). Conn acorda o importanță alterării probei hiperglicemiei provocate per os, pe care el o semnala atît în A. p. hipo- cît și normokaliemice, în aproape 50% din cazuri (39). Explicația sa ar fi dată nu de un efect direct al aldosteronului, (39) ci consecința hipokaliemiei care tulbură utilizarea periferică a glucozei (Horton R. și col,) (cit. 37).

Acestor modificări sanguine le corespunde în *urină:*

— o hiperkaliurie (peste 30—40 mEq/zi), martor al pierderii de K;

— o natriurie normală sau, mai rar, scăzută;

— inversarea raportului Na/K;

— o densitate joasă, nedepășind 1 024 și neinfluențată de testul setei, refractară la vasopresină;

— alcalinitatea (sau urini neutre) urinii, cu un pH à jeun peste 6, aparent paradoxală, ține de faptul că eliminarea urinară a ionilor de H^+ se face sub formă de amoniac (crescut), iar nu sub forma normală de aciditate titrabilă (7, 11).

În afara principalelor modificări din sînge și urină, adăugăm:

— scăderea eliminării sodiului prin sudoare și salivă, cu diminuarea-inversarea raportului Na/K (dozarea K în salivă a fost propusă ca test de Wattman și col. în A. p.);

— mărirea sodiului schimbabil (Na^{24}), cu scăderea potasiului schimbabil (K^{42});

— alterarea probelor renale de clearence, cu proteinurie ușoară și predispoziție la infecții urinare (pielonefrită);

— eliminări urinare întotdeauna normale de 17 CS și 17 OH-cetosteroizi (element tipic).

b) *Dovada excesului de aldosteron* (aldosteronismului) și *autonomiei* sale.

În cazul că probele biologice anterioare (în special hipokaliemia și hiperkaliuria) sprijină ipoteza de A. p., un test de orientare („screening-test") relativ facil, este testul cu spironolactonă, propus de Melby G. C. (40, 41) în 1960 și apreciat ca valoros de Conn (4) și alți cercetători experimentați. Dacă după 4—6 săptămîni de administrare zilnică a 400 mg (100 mg ×4) spironolactonă — aldactonă A — atît potasiul seric cît și tensiunea arterială revin la normal, un argument solid în favoarea A. p. a fost adus. Scăderea tensiunii diastolice trebuie să depășească 20 mmHg (40); testul cu

spironolactonă este pozitiv în 75% din cazurile de A. p. (40, 42). Deşi nespecific, testul cu spironolactonă poate fi de folos, mai ales în cazurile în care nu se poate doza aldosteronul (41).

Dovada aldosteronismului (a hipersecreţiei de aldosteron) se face prin :

— dozarea excreţiei urinare *(aldosteronuria)*, fie prin metode fizico-chimice (Neher şi Wettstein) (5) sau Legrand (52), fie prin metode mai precise şi sensibile, dar mult mai laborioase şi costisitoare cum ar fi : dubla diluţie izotopică (Kliman şi Peteson) (cit. 8), radioimunologică (Sealey şi Laragh) (24) sau cromatografică (Bravo E.) (cit. 53). Se dozează eliminarea urinară fie a tetra-hidro-aldosteronului (THA), fie a 3-oxo-conjugatului. Cu privire la aceste dozări amintim : 1) există variaţii mari, de la o zi la alta, ceea ce implică mai multe determinări ; 2) conţinutul normal în sare al regimului trebuie asigurat corect ; 3) a se evita medicaţia antihipertensivă (metildopa, thiazide etc.) ; 4) aldosteronuria nu permite diferenţierea între adenom sau hiperplazie suprarenaliană, drept cauză a A. p ;

— măsurarea *secreţiei de aldosteron* (în 24 ore) urmăreşte descreşterea radioactivităţii plasmatice în funcţie de timp, după injecţia unei doze de aldosteron marcat, în paralel cu excreţia urinară ;

— concentraţia plasmatică a aldosteronului *(aldosteronemia)* se poate determina fie direct (metoda dublei diluţii izotopice, cromatografie gazoasă sau metoda radioimunologică) (24), fie indirect din raportul dintre secreţie („Secretion Rate") şi clearance-ul plasmatic („Plasma-Clearance Rate") — SR/PCR ;

— determinarea *clearance-ului plasmatic* măsoară volumul plasmatic epurat de aldosteron în 24 ore, prin metabolizarea sau excreţia sa urinară.

În tabelul 2 sînt redate valorile normale ale acestor dozări.

Tabel 2

Aldosteronul : secreţia, clearance plasmatic, concentraţie plasmatică şi excreţia urinară (valori normale)

Autorul	Anul	Secreţie	Clearance plasmatic	Concentraţie plasmatică	Excreţie urinară
Kaufman şi Meurer	1969	50—250 γ/zi	1200—1800 γ/zi	5—15 ng/100 ml	—
Dessaint	1972	60—250 γ/zi	1200—2200 γ/zi	9 ng/100 ml	30—60 γTHA/zi
					10—25 γ/Aldo/zi

În A. p. există o secreţie mărită (peste 250 gama/zi) şi o excreţie urinară zilnică de asemenea mult crescută (peste 15 gama/zi) (după Lauler) (55). De notat variaţii ale valorilor (normale sau patologice), în raport cu specificitatea şi sensibilitatea metodei folosite.

Autonomia acestei secreţii/excreţii în exces a aldosteronului dă caracteristica sindromului Conn. Dintre numeroasele probe de stimulare sau frînare recomandate, în practică se utilizează supraîncărcarea prin sare

— fie prin administrare orală, timp de 4—6 zile, a unui adaos de 200 — 240 mEq sodiu,

— fie prin perfuzie de ser salin fiziologic 2 l în 4 ore, două zile la șir (11, 29) (DOCA se folosește mai rar).

Expresie a autonomiei secreției de aldosteron, producția de aldosteron rămîne ridicată în A. p. spre deosebire de persoanele sănătoase sau bolnavii cu aldosteronism secundar, unde apare o normalizare (11, 29).

Dat fiind dificultățile tehnice ale dozărilor aldosteronului în urină sau sînge, aceste metode nu sînt încă larg accesibile laboratorului clinic, ci doar unor laboratoare specializate; ele nu vor fi solicitate decît atunci cînd există semne clinice sau modificări metabolice net sugestive pentru A. p.

Dovada unei *activități a reninei plasmatice nule* sau *foarte scăzute*, neinfluențată prin regim sărac în sare (10 mEq Na/zi), administrarea de saluretice (20—40 mg Furosemid pe zi, de ex.) sau ortostază (4 ore de preumblare), constituie o probă de o deosebită valoare. Dozările actuale folosesc fie metoda biologică a lui Boucher, fie (de preferat), una din metodele radioimunologice (vezi cap. Sistemul renină-angiotensisă-aldosteron). În imposibilitatea dozării arp, un indice indirect și nu absolut valabil, poate fi adus de testul Kaplan-Silah (36): o doză de angiotensină sintetică, inferioară lui 4 ng/kg/min., se întîlnește în A. p. În lumina datelor clasic cunoscute, arp scăzută/nulă, exprimă inhibiția secreției de renină la nivelul ap. jg. consecutiv hipernatriemiei și hipervolemiei (feed-back negativ), caracteristice A. p.

Prin urmare, simpla dovadă a hipersecreției de aldosteron nu este suficientă pentru A. p., ci numai lipsa influențării (suprimării) sale prin expansiunea volumului (încărcarea cu sodiu), atestînd autonomia tumorii secretante, întărește diagnosticul. În coroborare cu documentarea hipersecreției de aldosteron, arp joasă sau nulă (fig. 4), incapabilă de a răspunde corespunzător la reducerea volemiei (suprimarea deci a SRA), aduce argumentul biologic unic al A. p.

Revizuind propriile criterii de diagnostic în A. p. (45), Lauler, Williams și Thorn (55), recomandă (în 1970) următoarele criterii pentru diagnosticul cert de sindrom Conn: 1) hta diastolică, fără edeme; 2) hipersecreție de aldosteron, ce nu răspunde corespunzător în cursul expansiunii volemice (încărcare cu sare); 3) hiposecreție de renină (apreciată după arp), care

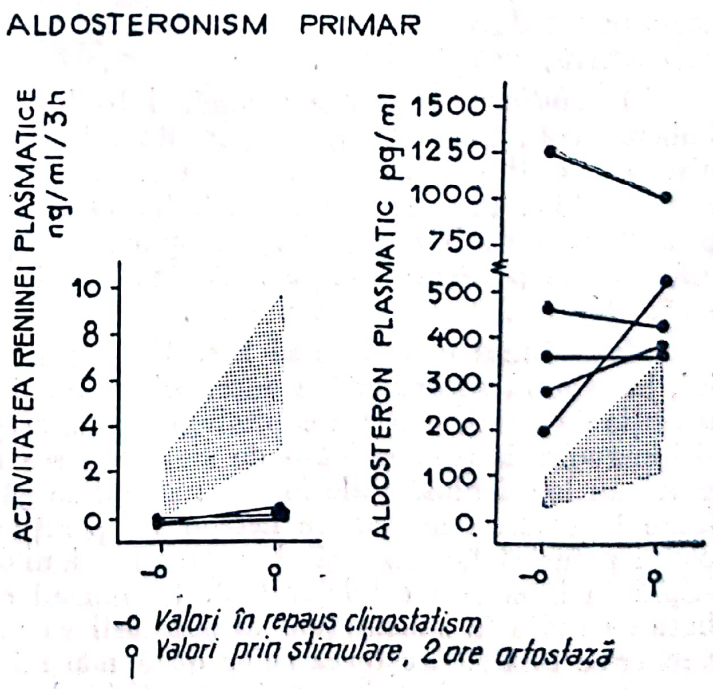


Fig. 4. Activitatea reninei plasmatice și aldosteronul plasmatic la 5 pacienți cu aldosteronism primar. Zona normalului este redată umbrit *(după Reck G. și col., 1974).*

nu crește corespunzător după micșorarea volemiei (ortostază, dietă săracă în sodiu sau administrare de saluretice); 4) hipokaliemie și/sau pierdere exagerată de potasiu prin urină.

2) *Explorarea radiologică* a suprarenalelor

Dată fiind micimea adenoamelor (rar peste 30 mm), retropneumoperitoneul sau arteriografia nu le pot depista. Numai două procedee pot fi utile:

a) *Flebografia suprarenaliană* (recomandată de Conn, Bookstein și col., dezvoltată de Mikaelsson și col.) (57, 58), urmărește opacifierea retrogradă a ambelor vene suprarenaliene. Se execută un cateterism selectiv, pe cale femurală (cu trusă Seldinger), sub amplificator de imagine, substanța de contrast fiind introdusă în vena de drenaj respectivă. Condițiile anatomice facilitează cateterismul venei suprarenaliene stîngi. Sondele au forme diferite, adecvate modului de vărsare a celor două vene. Adenomul apare indirect, prin refularea la periferie a micilor vene intraglandulare, care înconjoară tumora, desenînd un aspect arciform (fig. 5). Hiperplazia (mai greu de identificat) se traduce prin mărirea regulată de volum a glandei, venele intraparenchimatoase păstrîndu-și dispoziția normală. În plus, metoda oferă prilej pentru prelevări sanguine cu determinarea separată a concentrației aldosteronului, ceea ce ar contribui de asemenea la diagnosticul topografic (41, 46, 47, 48). Prin urmare, flebografia suprarenaliană, care solicită o tehnicitate specială, permite a localiza adenomul (ceea ce ajută pe chirurg în cursul actului chirurgical) și, mai puțin, este capabilă a diferența adenomul de hiperplazie.

Metoda nu este lipsită de complicații: hematoame intrasuprarenale (cu dureri vii, dar fără insuficiență funcțională) sau infarct suprarenal. Din acest punct de vedere, un progres evident îl constituie următoarea metodă radioactivă, nesîngerîndă:

b) *Scintigrafia suprarenaliană*, introdusă de Conn, Rikushi Morita, Cohen și col., în 1972 (49). Ea permite obținerea de scintigrame, după administrare de I^{131}-19-iodocolesterol în care, adenoamele chiar mici, sînt net identificabile. Tehnica marcării colesterolului sintetic este dificilă iar întreaga procedură cere o aparatură corespunzătoare, relativ scumpă. În schimb, informațiile pe care le oferă sînt concludente, pentru pacient fiind inofensivă, elegantă și ușor acceptabilă.

Mecanismul patogenic al hta. Creșterea reabsorbției tubulare a sodiului, la ramura ascendentă a ansei lui Henle și tubul contort distal, duce la retenție de sodiu, mărirea capitalului sodic, creșterea lichidelor extracelulare și hipervolemie plasmatică— de aici creșterea debitului cardiac. Pe de altă parte au loc deplasări ale ionilor: sodiul se găsește într-o concentrație mai mare în celulele musculare netede ale pereților arteriolari; mai mult, depleția potasică favorizează și ea trecerea ionilor de Na^+ din spațiul interstițial în interiorul celulelor (50). Răspunsul exagerat al arteriolelor îmbibate cu sodiu la substanțele vasopresorii va antrena creșterea rezistențelor periferice totale. Creșterea celor două mărimi hemodinamice — DC și RPT — explică, în ultimă instanță, hta. Schimburile mărite între Na^+ și ionii H^+ și K^+ măresc kaliureza și duc la alcaloză metabolică, cu hipokaliemie. Fig. 6 reproduce, după Kaufmann W. (1969) (56) comportarea sistemului

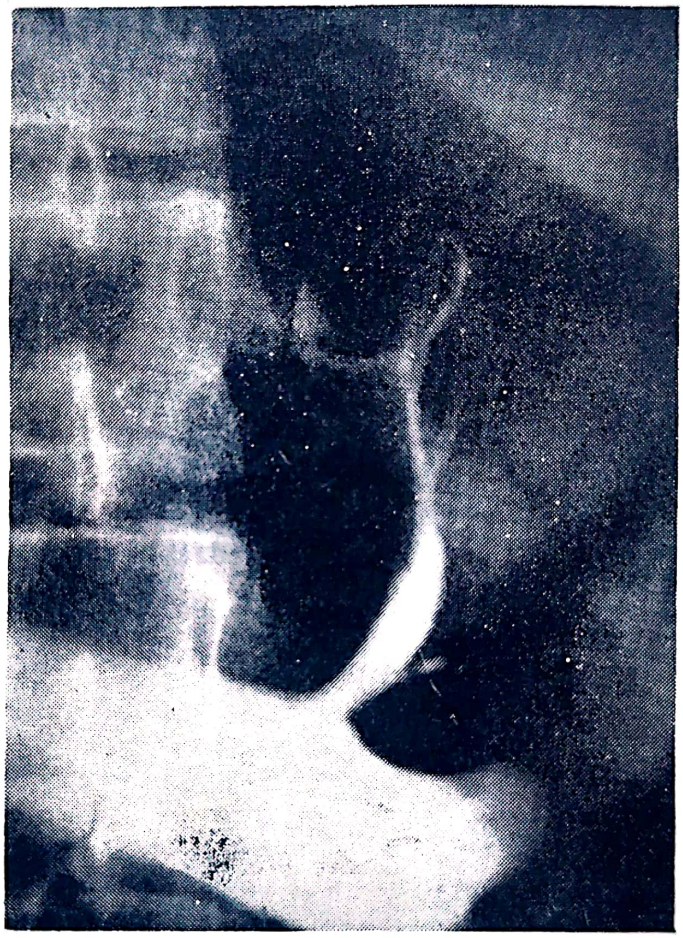


Fig. 5. Flebografie suprarenaliană stîngă, Bolnavă cu aldosteronism primar. Aspect arciform, cu un sindrom tumoral avascular. Adenom de 12 mm (*după Joffre F., 1973*)

Scanned with OKEN Scanner

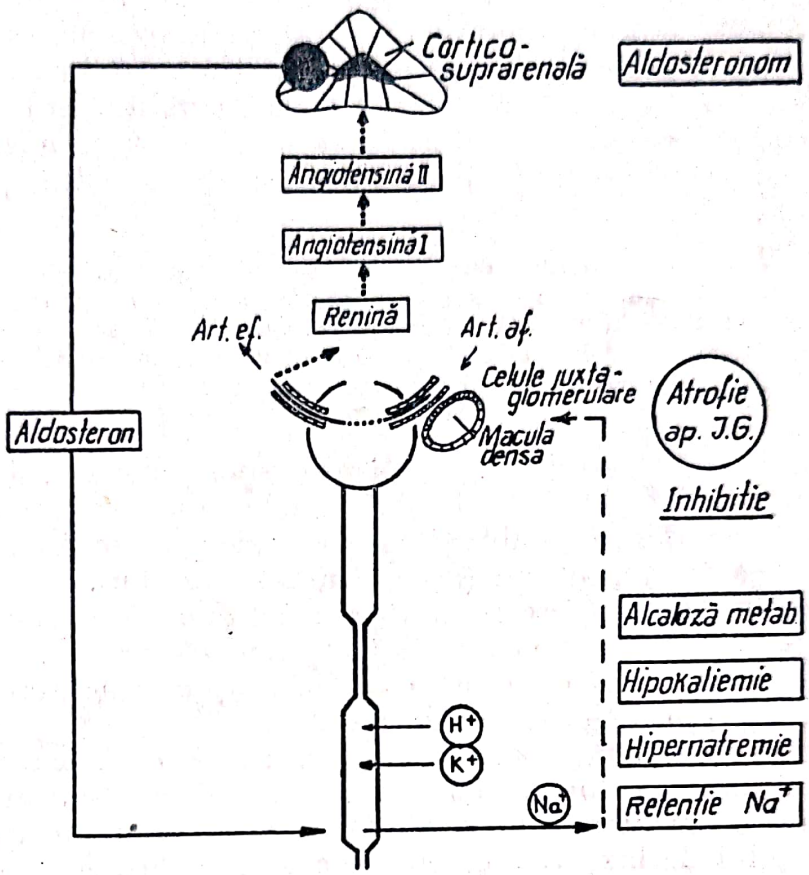


Fig. 6. Comportarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron în sindromul Conn *(după Kaufmann W., 1968)*

renină-angiotensină-aldosteron în A. p.: hipersecreția autonomă de aldosteron inhibă activitatea reninei-angiotensinei.

Diagnosticul *pozitiv* al A. p. parcurge următoarele etape:

clinic — hta (mai ales benignă), cu sindrom poliuropolidipsic, fără edeme;

— semne de carență în potasiu: parezii-parestezii, modificări electrocardiografice;

biologic:

— hipokaliemie (sub 3 mEq/l), cu alcaloză metabolică;

— hiperkaliureză (peste 30 mEq/24 ore);

— test pozitiv la spirolactonă;

— dozări hormonale:

arp scăzută/nulă, nestimulabilă;

aldosteron crescut (secreție autonomă);

preoperator:

— flebografie suprarenaliană

— scintigramă suprarenaliană.

Diagnosticul *diferențial* se face cu:

— Hta malignă (deseori renală) și hta renovasculară: arteriografia renală și creșterea arp (peste 10 ng/l/min., cu o doză presivă la testul Kaplan-

Silah, depășind 6,5 ng/kg/min.) ajută mult. Și răspunsul la medicația antihipertensivă diferă, aici obținîndu-se normalizarea parametrilor aldosteronului și dispariția alcalozei hipokaliemice, în timp ce în A. p. hiperproducția de aldosteron și alcaloza hipokaliemică persistă. Problema se complică în cazurile de stenoză de arteră renală asociată unui adenom corticosuprarenalian (sindrom Conn) (41), ca în observația noastră, pe care o rezumăm succint :

Bolnava I. Elena f. o. 20637/1968, 66 ani, obeză, prezintă de circa 10 ani de zile o hta (180—230/90—130 mmHg). Internarea actuală este determinată de o criză de edem pulmonar acut, formă gravă, care duce în 23 ore la moarte. Necropsia relevă două surprize : 1) un mic rinichi stîng, prin stenoza (aterom) arterei renale și 2) un adenom spongiocitar de corticosuprarenală dreaptă (36 g), cu caractere histologice în favoarea unui sindrom Conn (fig. 7 A. și B).

— Hta esențială cu arp joasă, chiar după spoliere sodică și ortostatism: un grup neomogen de bolnavi, la care tiazidele sînt uneori acuzate de scăderea arp, creșterea aldosteronului și hipokaliemie ; se vor face noi determinări după oprirea tratamentului (cel puțin 2 săptămîni).

— Sindromul Liddle (descris în 1963) : o tubulopatie familială, caracterizată prin hta, alcaloză hipokaliemică, dar cu scăderea excreției aldosteronului. Testul cu spirolactonă e ineficient în timp ce triamterenul înlătură atît hta cît și alcaloza hipokaliemică (36).

— Sindromul Bartter (hiperplazia ap. jg.) : aici tensiunea arterială este normală, există alcaloza hipokaliemică, iar arp moderat sau mult crescută.

— Hta medicamentoasă („Pseudo-Conn") poate imita A. p. Descoperirea consumului de laxative (ce conțin acid glicirhizinic) sau contraceptive, printr-o anamneză atentă, dezvăluie cauza ; aldosteronemia este joasă.

— Sindromul (hiper) mineralocorticoid, prin defecte enzimatice congenitale (rare), cu arp scăzută, se deosebește prin elementul caracteristic : dozările aldosteronului sînt normale sau scăzute, fiind în exces ceilalți mineralocorticoizi, precursori ai sintezei sale (dozări specifice).

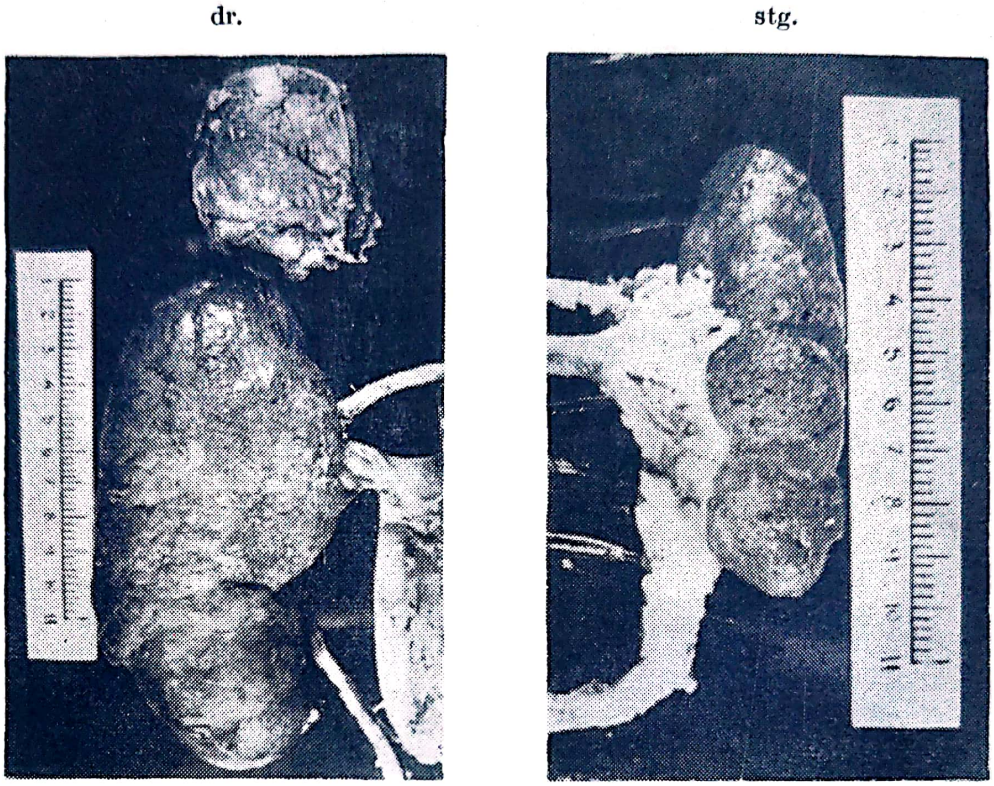
— Reninoamele se însoțesc de mari creșteri ale arp (ultimele trei aspecte se găsesc dezvoltate la capitolele respective).

Hiperaldosteronismul secundar, din stările edematoase, se identifică ușor prin întregul tablou clinic și normotensivitate.

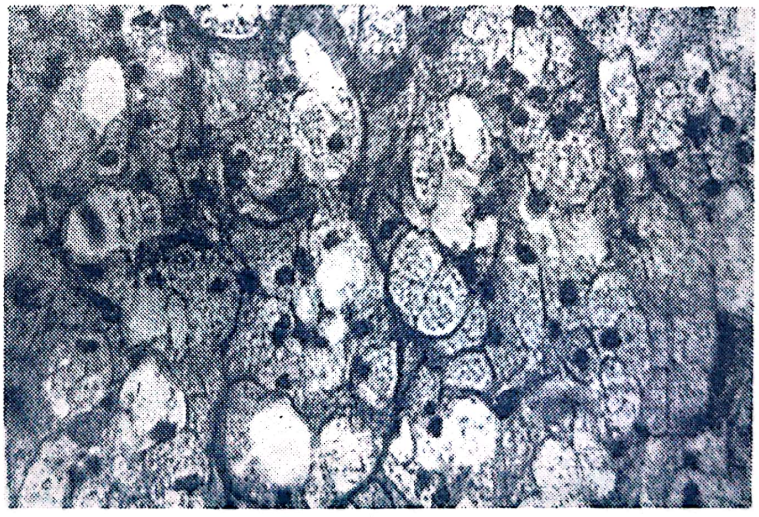
Ținem a sublinia încă o dată că se va suspecta un A. p. la pacienții cu „hta es", la care se manifestă o importantă hipokaliemie, scurt timp de la debutul terapiei cu tiazide. De asemenea, normalizarea tensiunii arteriale și corectarea hipokaliemiei după administrare îndelungată (4—6 săptămîni) a spirolactonei (400/mg/zi), este un indiciu sigur că hta se datorește unui aldosteronism primar, internarea în spital fiind justificată pentru confirmarea de A. p. (51).

Tratament. Excizia chirurgicală a adenomului (sau, rareori, a carcinomului) duce, în genere, la vindecare, cu normalizarea tensiunii arteriale ; în caz de hiperplazie corticosuprarenală, suprarenalectomia bilaterală înlătură majoritatea tulburărilor (inclusiv alcaloza hipokaliemică), dar hta poate persista uneori (55).

Spirolactona (Aldactonă A), în doză de 300—400 mg pe zi, s-a dovedit eficace în A. p., fiind indicată în următoarele situații : a) neevidențierea



A



B

Fig. 7. Adenom de corticosuprarenală dreaptă și mic rinichi unilateral stîng

A. Aspect macroscopic general (mru sting mărit fotografic 2x)
B. Aspect microscopic (tumoră de corticosuprarenală stîngă) : celule adenomatoase, clare, cu mici vacuale în citoplasmă și nuclei hipercromi, inegali, (dr. Dobrescu Gioconda)

Scanned with OKEN Scanner

unei tumori localizate; b) imposibilitatea actului chirurgical (ex. infarct de miocard recent); c) ca medicație preoperatorie (2—3 săptămîni înaintea operației), cu scopul de a reduce complicațiile operatorii/postoperatorii: tulburările de ritm cardiac și ileusul dinamic. Spirolactona acționează la nivelul celulei epiteliale tubulare inhibînd legarea aldosteronului de receptorul său intracelular (anti-aldosteron) și prin aceasta împiedicînd sinteza proteinei responsabile direct/indirect de transportul activ al sodiului (Edelman și Fimognari; Sharp și Leaf — cit. 42). Sub influența spirolactonei, alcaloza hipokaliemică dispare, raporturile sodiu schimbabil/potasiu schimbabil și LEC/apă totală se normalizează, hipervolemia se reduce, iar indexul sistolic ridicat adesea în A. p. revine la valori normale (cit. 42). Administrarea unor doze așa de mari, timp îndelungat, poate antrena tulburări gastrice (medicamentul se va lua la mese) și uneori ginecomastie (38). Se pare că o arp scăzută este o indicație a răspunsului favorabil la spirolactonă (38). În asociere cu tiazidele sau alte droguri antihipertensive (la nevoie), scade efectul hipokaliemiant și potențează acțiunea lor. În concluzie, tratamentul cu spirolactonă ocupă un loc secundar în sindromul Conn, tratamentul chirurgical fiind radical în marea majoritate a cazurilor și evitînd în plus malignizarea (uneori posibilă) (38, 42). Combinînd două statistici (a lui Conn — din 1963 — și a lui Höfkelt — din 1962), care însumează 119 bolnavi cu A. p., operați și urmăriți timp de 5 ani, Koczorek (7) constată normalizarea tensiunii arteriale în 82 cazuri (= 69%), ameliorare netă în 30 cazuri (= 25%) și nici un efect în 7 cazuri (= 6%).

BIBLIOGRAFIE

2. Aldosteronismul primar

1 Conn J. W.: *Primary aldosteronism, a new clinical syndrome*; J. Lab. clin. Med., 45: 3, 1955.
2 Conn J. W.: *Primary aldosteronism*; J. Lab. clin. Med., 45: 661, 1955.
3 Pickering G.: *Coon's syndrome*; în High blood pressure (G. Pickering), edit. J. și A. Churchill, 1968, p. 569.
4 Conn J. W.: *A clinician interview*; Clinician, 1: 71, 1971.
5 Neher R. și Wettstein A.: *Physicochemical estimation of aldosterone in urine*; J. Clin. Invest., 35: 800, 1956.
6 Evans B. M., Milne M. D.: *Potassium-lossing nephritis presenting as a cause of periodic paralysis*; Brit. med. J., II: 1 067, 1954.
7 Koczorek Kh. R.: *Primärer Aldosteronimus (Conn Syndrom)*; Internist, 5: 32, 1964.
8 Conn J. W.: *Aldosteronism and hypertension*; Arch. int. Med., 107: 813, 1961.
9 Luetscher J. A. jr.: *The syndrome of mineralocorticoid excess*; Ann. Intern. med, 48: 1 424, 1958.
10 Biglieri E. G., Slaton P. E., Schambelan M., Kronfield S. J.: *Hypermineralocorticoidism*: Amer. J. Med., 45: 170, 1968.
11 Linquette M.: *Les hypertensions artérielles par hyperminéralocorticisme*; Lille méd., 18: 1 140, 1973.
12 Biglieri E. G., Stockigt J. R., Schambelan M.: *Adrenal mineralocorticoids causing hypertension*; Amer. J. Med., 52: 623, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

36 Lefebvre J., L'Hermine C. L., Cappoen P., Proye C.: *Les hyperaldostéronismes primaires.* Lille méd., XVII: 771, 1972.
37 Demanet J. C., Paduart P., Delmez J. P., Staquet M., Goldstein M.: *L'aldostéronisme primaire; étude d'un cas et conceptions actuelles*; Acta clinica belgica, 23: 337, 1968.
38 Gastaut J. A.: *Les hyperaldostéronismes*; Marseille méd., 109: 579, 1972.
39 Conn J. W.: *Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance*; New Engl. J. Med., 273: 1 135, 1965.
40 Melby J. C.: *A clinician interview*; Clinician, 1: 71, 1971.
41 Fritz K. W., Böhm P., Franken H. F.: *Primärer Aldosteronismus und Nierenarterienstenose*; Dtsch. med. Wschr., 88: 950, 1963.
42 Corvol P., Ménard J., Milliez P.: *Place des antialdostérones dans le traitement de l'hypertension artérielle*; R. Prat., 23: 671, 1973.
43 Spark R. F., Melby J. C.: *Aldosteronism in hypertension. The spirolactone response test*; Ann. int. Med., 69: 685, 1968.
44 Wilkins R. W., Hollander W., Chobanian A. V.: *Evolution of hypertensive patients*; Clinical Symposia, 24: 15, 1972.
45 Vetter W., Siegenthaler W.: *Diagnose und Seitenlokalisation bei primären Hyperaldosteronismus*; Dtsch. med. Wschr., 96: 506, 1973.
46 Duquesnel J.: *Les tumeurs cortico-surrénaliennes. Etude radiologique*; Inter CHU, 26: 23, 1972.
47 Melby. C.: *Primary aldosteronism (symposium on endocrinology)*; Practitioner, 200: 519, 1968.
48 L'Hermine C.: *Exploration radiologique des surrénales au cours de l'hyperaldostéronisme primaire*; Lille méd., 17: 779, 1972.
49 Conn J. W., Rikushi Morita, Cohen E. L., Beierwaltes W., McDonald, W. J., Herwig K. R.: *Photoscanning of tumors after administration of I^{131}—19—Iodocholesterol*; Arch. intern. Med., 129: 417, 1972.
50 Veyrat R., Grandchamp A., Bierens De Haan B., Zanchetti A., Müller A. F.: *Un cas d'hypertension artérielle juvénile avec hypokaliémie et sécrétion basse d'aldostérone (syndrome de Liddle)*; Schweiz. med. Wschr., 98: 65, 1968.
51 Thorn G. W., Lauler D. P.: *Clinical therapeutics of adrenal disorders*; Amer. J. Med. 53: 673, 1972.
52 Legrand J., Legrand S., Zogli F., Guillemant S.: *Détermination quantitative de la tétrahydroaldostérone urinaire*; Ann. biol. clin., 10: 1 199, 1967.
53 Negoiță C.: *Actualități în diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale*; Med. int. (București), 23: 899, 1972.
54 Jahnecke J.: *Endokrine Hypertonie*; Münch. med. Wschr., 117: 2 123, 1970.
55. Lauler D. P., Williams G. H., Thorn G. W.: *Diseases of the adrenal Cortex*, în: Harrison's Principles of Internal Medicine, edit. McGraw Hill, New York, 1970, p. 497.
56 Kaufmann W., Meurer K. A.: *Primärer Aldosteronismus*; în Arterielle Hypertonie (red. Heintz și Losse), edit. G. Thieme, 1969, p. 283.
57 Mikaelsson C. G.: *Epinephro-phlebography of benign tumors*; Acta rad., 8: 129, 1969.
58 Kahn P. C., Kalleher M. D., Egdahl R. H., Melby J. C.: *Adrenal arteriography and venography in primary aldosteronism*; Radiology, 101: 71, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

3. SINDROMUL MINERALOCORTICOID

(Exceptînd sindromul Conn).

Ortansa Berneagă

Pe lîngă aldosteronismul primar (sindromul Conn), alte hta endocrine, secundare unei producţii crescute de mineralocorticoizi, pot fi corect identificate şi supuse unui control terapeutic eficient.

Hormonii mineraloreglatori: dezoxicorticosteronul (DOC), 18 hidroxidezoxicorticosteronul (18 OHDOC), corticosteronul (compusul B), 18 hidroxicorticosteronul (18 OHB), aldosteronul, impun în biosinteza lor prezenţa unor enzime specifice:

21 hidroxilaza	18 dehidrogenaza	22 hidroxilaza
11 β hidroxilaza	17 α hidroxilaza	20—22 desmolaza
3β—OH—dehidrogenaza	20 α hidroxilaza	

Deficitul funcţional, sau absenţa unei enzime, determină întreruperea la un nivel oarecare a sintezei hormonale antrenînd scăderea semnificativă a aldosteronului şi acumularea excesivă a steroizilor precursori. Deoarece deficitul enzimatic influenţează şi biosinteza celorlalţi steroizi corticosuprarenalieni, tabloul clinic al sindromului mineralocorticoid (SMC) este dominat de răsunetul enzimopatiei asupra producţiei în exces sau în minus a hormonilor androgeni. Acest element clinic a făcut ca SMC să fie cunoscut ca sindrom adrenogenital (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Deşi toate deficitele enzimatice au un răsunet clinic mai mult sau mai puţin evident, numai unele favorizează apariţia hta. (tabel 1).

Identificate în ultimele două decenii, aceste sindroame sînt rar întîlnite în practica medicală (8, 9, 10, 11, 12). Substratul biochimic al SMC constă dintr-o deficienţă enzimatică congenitală, rezultată dintr-o anomalie genetică recesivă nelegată de sex (13, 14, 15). Frecvenţa acestei tare este variabilă: Childs o apreciază la 1/67 000 în statul Maryland, Praders şi Anders la 1/18 500 în Elveţia, iar Smith la 1/10 000.

Morfopatologie. Substratul anatomic este reprezentat de o hiperplazie bilaterală a suprarenalelor care poate atinge valori de 10 ori mai mari faţă de normal. Este greu de precizat corelaţia histologică exactă între hipertrofia corticalei suprarenalei şi variatele forme ale SMC. Cara şi Gardner atribuie zonei glomerulare modificările existente în acest sindrom, în timp ce Jones le consideră ca fiind dependente de hiperplazia zonei fasciculate a corticalei (16, 17).

Patofiziologie. Deficitele enzimatice congenitale şi rareori cîştigate, determină blocarea biosintezei mineralocorticoizilor la diferite nivele ceea ce antrenează scăderea producţiei de aldosteron şi acumularea excesivă de DOC, corticosteron şi 18 hidroxicorticosteron (fig. 1). Exercitînd acţiunea lor la nivelul tubului renal, mineralocorticoizii favorizează retenţia de Na^+ şi apă

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1

Deficitul enzimatic şi influenţa sa asupra biosintezei steroizilor corticosuprarenalieni. Varietatea sindroamelor clinice

Deficit enzimatic	Tulburarea de sinteză	Varietatea sindromului
21 Hidroxilază	Hidroxiprogesteron ↓ 11 Dezoxicortizol	Virilism simplu Sindromul pierderii de sare (Bongivani)
3β—OH—dehidrogenază	Pregnenolon ↓ Progesteron	Sindromul pierderii de sare (Bongiovani)
11β Hidroxilază	Dezoxicortizol ↓ Cortizol	Hipertensiune arterială (Eberlein Bongiovani)
17α Hidroxilază	Progesteron ↓ 17α Hidroxiprogesteron	Hipertensiune arterială (Biglieri)
18 Dehidrogenaza	Corticosteron ↓ Aldosteron	Hipertensiune arterială (Ulick)
20,22 Desmolază	Colesterol ↓ Pregnenolon	Sindromul pierderii de sare (Prader)

cu creşterea lichidelor extracelulare. Această hipervolemie duce la mărirea debitului cardiac (cauză esenţială a hipertensiunii din SMC) şi pune în repaus sistemul renină-angiotensină-aldosteron (de aici diminuarea sau dispariţia activităţii reninei plasmatice). Reabsorpţia Na^+ la nivelul tubului distal se efectuează cu pierderea ionilor de K^+ şi de H^+, rezultînd din aceste schimburi cationice o alcaloză hipokaliemică. Coafectarea simultană a sintezei

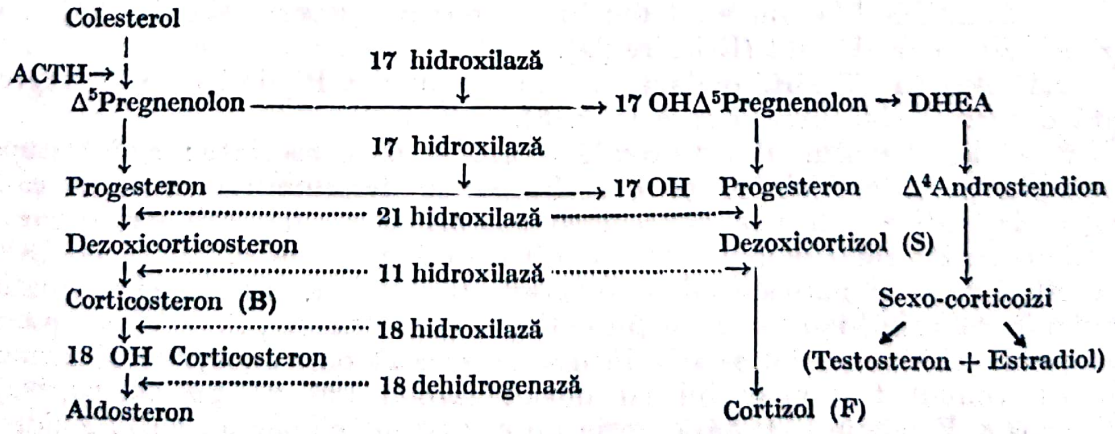


Fig. 1. Enzimele şi biosinteza hormonilor corticosuprarenalieni.

glucocorticoizilor explică scăderea cortizolului plasmatic, care prin efect de feed-back negativ, stimulează secreţia de ACTH. Acest hormon adrenocorticotrop determină hiperplazia suprarenalelor şi stimulează producerea mineralocorticoizilor, a glucocorticoizilor şi a sexoizilor corticosuprarenalieni (exces de androgeni) (18, 19, 20).

Deficitul în 11 β hidroxilază, descris pentru prima dată de Eberlein şi Bongiovani în 1955 (21, 22, 23), realizează forma hipertensivă a sindromului adrenogenital şi reprezintă 10% din totalul hiperplaziilor congenitale ale suprarenalelor. Biologic, absenţa 11 hidroxilării nu permite sinteza cortizolului, ceea ce provoacă liberarea corticotrofinei care, la rîndul ei, stimulează producerea steroizilor nehidroxilaţi în poziţia 11 : androgeni, dezoxicortizol şi DOC (Fig. 2). Următoarele anomalii hormonale permit diagnosticul :

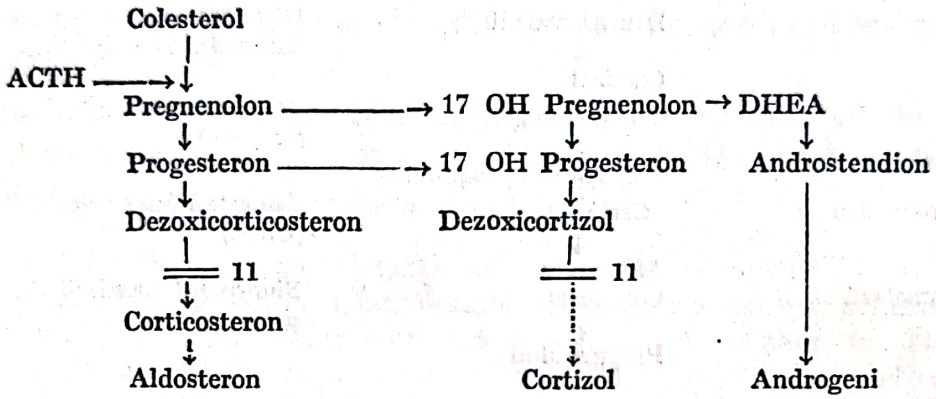


Fig. 2. Deficit în 11 β hidroxilază.

creşterea 17 CS şi a 17 OHCS, a DOC şi a tetrahidro DOC, a dezoxicortizolului şi a tetrahidro S. Pregnandiolul şi pregnantriolul sînt eliminaţi în cantităţi superioare faţă de normal, în timp ce tetrahidro-aldosteronul este mult diminuat. Tabloul biologic realizat este comparabil cu acel provocat prin administrare de metopironă care inhibă specific 11 hidroxilaza. Sînt citate cazuri, cînd administrarea de metopironă a accentuat anomaliile biologice, dovedind astfel că deficitul iniţial era incomplet. Clinic sînt evidente două manifestri : a) virilizarea excesivă, pubertatea precoce la băieţi şi pseudohermafroditismul la tinerele fete ; b) hta poate fi severă (Wilkins 24), moderată, sau chiar absentă (Bricaire 25).

Deficitul în 17 α hidroxilază, sau sindromul lui Biglieri (1966), reprezintă o entitate biochimică rară (Fig. 3).

Biologic, deficitul 17 α hidroxilării are două consecinţe : a) întrerupe biosinteza glucocorticoizilor şi a androgenilor determinînd scăderea cantităţii plasmatice a hormonilor corespunzători şi a eliminării lor urinare ; b) stimulează formarea mineralocorticoizilor cu creşterea cantităţii de DOC şi corticosteron şi măreşte eliminarea tetraderivaţilor. Clinic, enzimopatia se manifestă prin hipogonadism (infantilism şi amenoree primară, sau pseudohermafroditism masculin) şi prin hta în general bine suportată şi reductibilă în timpul tratamentului cu dexametazonă (26, 27, 28, 29, 30, 31).

New şi Peterson (32, 33) descriu un caz cu deficit parţial de 17 α hidroxilază care prezenta o creştere a aldosteronului şi un tablou similar cu cel al sindromului Conn. Autorii consideră că deficitul enzimatic parţial deter-

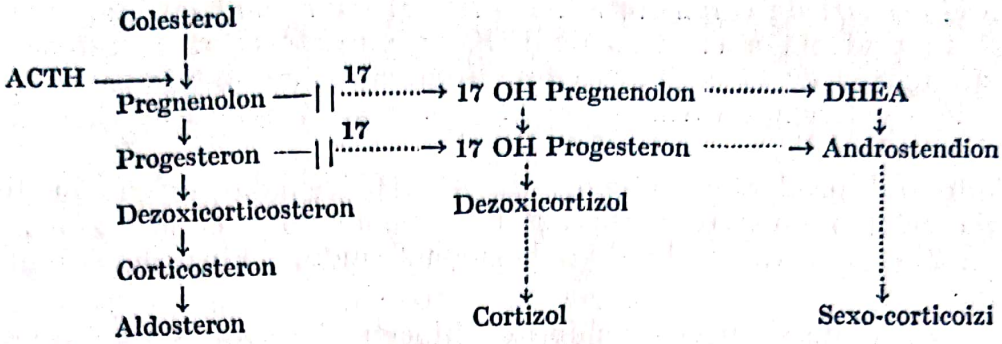


Fig. 3. Deficit în 17 α hidroxilază

mină aceleași modificări în biosinteza mineralocorticoizilor. Creșterea aldosteronului, observată în această entitate, este secundară unei secreții crescute de ACTH.

Observația raportată de Sutherland, Rose și Laidlaw (34, 35) este similară cu aceea descrisă de New și Peterson, deficitul parțial interesînd 11 β hidroxilaza.

Deficitul în 21 hidroxilază reprezintă forma cea mai frecventă de enzimopatie a hiperplaziilor congenitale suprarenaliene. Eberlein și Bongiovani (1954), Jailer (1955), Wilkins (1955) au precizat mecanismul biologic (36, 37, 38, 39). Defectul genetic al 21 hidroxilazei blochează sinteza cortizolului și favorizează acumularea steroizilor precursori, 17 OH Progesteron și 11 Dezoxicorticosteron. Rezultă creșterea neobișnuită a acestor hormoni în sînge și a metaboliților lor în urină. Scăderea cortizolului liberează ACTH-ul, care, la rîndul său, stimulează hormonosinteza în special pe calea androgenilor corticosuprarenalieni. Astfel se explică virilismul ce însoțește ca o trăsătură dominantă această deficiență enzimatică. Hta este rar întîlnită, dar, uneori poate avea o evoluție malignă (Quichaud 1959).

Hipersecreția de 18 OH DOC. Publicații recente au permis individualizarea altor forme de hta determinate de creșteri semnificative ale mineralocorticoizilor în geneza cărora par să intervină 18 hidroxilaza (Visser) și 18 dehidrogenaza (Ulick). În 1971, Woods, Liddle și Stant (40, 41, 42), au atras atenția asupra unei creșteri excesive a 18 OH DOC în sîngele venos suprarenalian la un lot de hipertensivi care prezentau scăderea K^+, a ARP și a secreției de aldosteron. Melby și Spark au semnalat normalizarea reninei plasmatice și a presiunii arteriale numai la doze mari de spironolactonă (400 mg/zi), dozele mici (100 mg/zi) fiind ineficiente. Aceiași autori au constatat sensibilitatea deosebită a acestor bolnavi la dexametazonă. Influența exercitată atît de dexametazonă cît și de spironolactonă a făcut să se emită ipoteza implicării mai multor mineralocorticoizi în geneza acestor forme de hta. Unul dintre aceștia pare să fie 18 OH DOC. Modul în care se realizează suprimarea activității reninei plasmatice și se produce hta este în curs de cercetare.

Pe lîngă aceste enzimopatii congenitale, Biglieri (43) semnalează existența unor *deficite enzimatice „cîștigate"*, *secundare*: a) carcinomului adrenocortical feminizant, b) producției ectopice de ACTH și c) sindromului Cushing.

Rarele cazuri de carcinom adrenocortical feminizant cu hta, au permis punerea în evidenţă a creşterii de DOC şi a estrogenilor suprarenalieni şi o excreţie mărită de 11 dezoxicortizol. Modificările constatate par a fi determinate de o deficienţă variabilă în 11 hidroxilază, indusă de excesul de estrogeni.

Sindromul producţiei ectopice de ACTH secundar diferitelor tumori, în special celor pulmonare, realizează un tablou similar cu acel al deficitului de 17 α hidroxilază. „ACTH-like hormone" induce hipercorticismul paraneolazic.

În cazurile de sindrom Cushing cu hipertrofie, accentuată a suprarenalelor, se produce o liberare excesivă de ACTH care stimulează sinteza mineralocorticoizilor (DOC şi Compusul, B), imprimînd un caracter de severitate hta preezistente.

Diagnostic diferenţial. Hipertensiunea mai mult sau mai puţin severă din SMC este însoţită invariabil de hipokalemie, alcaloză şi de scăderea activităţii reninei plasmatice. Aceasta face ca diagnosticul diferenţial al diferitelor entităţi să fie posibil numai pe baza dozărilor hormonale în sînge şi în urină (tabel 2).

Tabel 2

Modificările hormonale care permit diagnosticul diferenţial al entităţilor sindromului mineralocorticoid

Sindromul	Deficitul	17 CS	17 OH CS	THS	Pregnanetriol	Pregnanediol	TH-DOC	THB	Aldosteron
Bongiovani Wilkins	21 Hidro xilază	↑	—↓	—↓	↑	—↑	—↑	—↑	—↓
Eberlein Bongiovani	11 β Hidro xilază	↑	↑	↑	↑	—↑	↑	↓	↓
Biglieri	17 α Hidro xilază	—↓	—↓	—↓	—↓	↑	↑	↑	—↑
Visser	18 Hidro xilază	—↓	—↓	—↓	—↓	↑	↑	↑	↓
Ulick	18 Dehidro genază	—↓	—↓	—↓	—↓	↑	↑	↑	↓
New Peterson	17 α Hidro xilază	—↓	—↓	—↓	—↓	↑	↑	↑	↑
Sutherland	11 β Hidro xilază	↑	↑	↑	↑	—↑	↑	↓	↑

THS = tetrahidro 11 dezoxicortizol
THDOC = tetrahidro 11 dezoxicorticosteron
THB = tetrahidrocorticosteron

Crescut ↑
Normal —
Scăzut ↓

Scăderea aldosteronului și a tetrahidroderivaților săi confirmă existența unui SMC prin deficit enzimatic permițînd diferențierea de sindromul Conn (44, 45, 46). În același scop se folosesc testele terapeutice la spironolactonă și dexametazonă. Spironolactona (200—300 mg/zi) normalizează tensiunea arterială și corijează tulburările electrolitice din sindromul Conn, neinfluențînd modificările produse de deficitele enzimatice. Procesul invers poate fi observat în caz de administrarea dexametazonei (1—2 mg/zi) care nu ameliorează hta din hiperaldosteronismul primar dar influențează evident hta din SMC cu deficit enzimatic (47, 48, 49, 50).

Tomografiile asociate retropneumoperitoneului, arteriografia și flebografia selectivă suprarenaliană permit un diagnostic diferențial corect între hipertrofiile și tumorile uni- sau bilaterale ale suprarenalelor.

Tratament. Principiul tratamentului constă în suprimarea activității anormale a ACTH-ului. Interceptînd acțiunea de stimulare pe care o exercită asupra cortexului suprarenal, se obține blocarea biosintezei excesive a mineralocorticoizilor, a glucocorticoizilor și a steroizilor androgeni. Acest obiectiv terapeutic se realizează cu doze mici de cortizon (20 mg/zi) sau dexametazonă (1 mg/zi). Se opiniază pentru începerea tratamentului cu doze foarte mici, unii bolnavi avînd o sensibilitate extremă la aceste medicamente.

Normalizarea clinică, biochimică și hormonală, impune un tratament de întreținere individualizat.

BIBLIOGRAFIE

3. Sindromul mineralocorticoid

1 Genest Jaques, Küchel Otto, Nowaczinski Wojcich.: *Classification of hypermineralocorticoid hypertension*; 26th Hahnemann symposium. Hypertension: mechanisms and management. Onesti G., Kim K., Mayer J. H. (Edit.) Grune Stratton, New York and London. 1973, 463.

2 Biglieri G. Edward.: *Adrenal enzymatic defects and hypertension*; 26th Hahnemann symposium. Hypertension: mechanisms and management. Onesti G., Kim K. E., Mayer J. H. Edit. Grune Stratton, New York and London. 1973, 505.

3 Linquette M.: *Les hypertensions artérielles par hyperminéralocorticisme.* Lille Méd. 9: 1 140, 1973.

4 Biglieri E. G., Stockigt J. R., Schambelan M.: *Adrenal mineralocorticoids causing hypertension*; Am. J. Med. 52: 623, 1972.

5 Juhasz M.: *On the congenital adrenogenital syndrome associated with hypertension*; Münch. Med. Wschr. 104; 551, 1962.

6 Kornhaber A.: Contribution à l'étude de l'hyperplasie congénitale de la surrénale. Thèse Paris, 959; 1961.

7 Merat I. M.: Contribution à l'étude des hyperplasies cortico-surrénales congénitales à l'aide de trois observations. Thèse Paris. 854: 1961.

8 Plainrosse B.: *Hyperplasies surrénales congénitales. Aspects biochimiques et génétiques*; Ann. Pédiat. Sem. Hôp. Paris. 46—47: 2608/442, 1962.

9 Migeon J. Claude, Etienne-Emile Baulieu: *Hyperplasie congénitale des surrénales. Étude biologique*; Colloque d'endocrinologie: Les troubles congénitaux de l'hormonogènèse. Edit. G. Doin-Masson 153, 1965.

Scanned with OKEN Scanner

10 Stănescu V.: *Sindromul suprarenogenital*; Endocrinologie clinică: Milcu Şt.; Edit. Medicală Bucureşti. 689, 1967.
11 Stan Mariana: *Hipertensiuni arteriale endocrine*; Probleme de endocrinologie în medicina internă. Edit. Medicală Bucureşti, 95, 1967.
13 Fournier A., Lagrue G.: *Les hypertensions par hyperminéralocorticisme.* Sem. Hôp. Paris. 14: 872, 1971.
14 Bondy K. Ph.: *Adrenogenital syndromes* Textbook of medicine, Beeson P. and Mc. Dermott; W. B. Saunders, 1 308: 1967.
15 Veyrat R., Muller A. F., Mach R. S.: *Les hyperaldostéronismes secondaires*; Schweiz. Med. Wschr. 98: 65, 1968.
16 Bricaire H., Leprat J., Luton J. P.: *Aspects cliniques des troubles enzymatiques congénitaux de la cortico-surrénale*; Colloque d'endocrinologie. Edit. G. Doin Masson. 175, 1965.
17 Evans Winston: Tumors of the adrenal cortex. Histological appearances of tumours (Edit.) E. S. Livinstone LTD. 586, 1968.
18 Klotz H. P.: L'équilibre endocrinien et la regulation de la pression artérielle. Edit. L'expansion scientifique Française, VII: 227, 1966.
19 Fischer Verena: *Zur Pathogenese der Hypertonie bei endokrinen Störungen*; Praxis. 42: 1 418, 1967.
20 Veyrat R., Brunner H. R., Grandchamp A., Scholer D., Müller A. F.: *Physiopathologie des hypertensions artérielles d'origine endocrinienne*; Helvetica Med. Acta. Suppl. 48: 27, 1968.
21 Delaye J.: Hyperplasie surrénale congénitale par deficit probable en 11 β hydroxilase: formes hypertensives et non hypertensives. Thèse Lyon. 119, 1962.
22 Jeune M., Bertrand J., Charrat A., Loras B., Delaye J.: *L'hyperplasie surrénale congénitale à forme hypertensive. A propos de quatre observations*; Pédiatrie. 7: 771, 1963.
23 Loras B., Dazord A., Roux H., Bertrand J.: *Etude des variations du taux de production du cortisol, de la corticostérone dans 4 cas d'hyperplasie surrénalienne congénitale par déficit en 11 ß hydroxylase*; Ann. Endocr. 5: 622, 1969.
24 Wilkins R. W., Hollander W., Chobanian A.: *Evaluation of hypertensive patients*; The Ciba collection of medical illustrations. 24: 2, 1972.
25 Bricaire H., Leprat J., Laudat Ph., Aubert P.: *Les hyperplasies congénitales des surrénales par troubles de la 11 ß hydroxylation*; Presse Méd. 71: 265, 1963.
26 Bricaire H., Luton J. P., Laudat P., Legrand J. C., Turpin G., Corvol. P., Lemmer L.: *A new male pseudohermaphroditism associated with hypertension due to a block of 17 α hydroxylation*; J. Clin. Endocr. Metab. 35: 67, 1972.
27 Fournier A., Lagrue G.: *Les hypertensions par bloc de la 17 alpha hydroxylase des corticosurrénales*; Presse Méd. 52: 623, 1971.
28 Biglieri E. G., Herron M. A., Brust N.: *17 hydroxylation deficiency in man*; J. Clin. Invest. 45: 1946, 1966.
29 Terras N. C.: Des hyperplasies congénitales des surrénales à la période anté-pubertaire. Thèse Paris. 51, 1961.
30 Mantero F., Busnardo B., Riondel A., Veyrat R., Austoni M.: *Hipertension artérielle, alcalose hypokaliémique et pseudohermaphrodisme mâle par déficit en 17 α hydroxylase*; Schw. Med. Wschr. 2: 38, 1971.
31 Linquette M., Dupont A., Racadot A., Lefebvre J., May J. P., Cappoen J. P.: *Deficit de 17 α hydroxylase. A propos d'une observation*; Ann. Endocr. 32: 574, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

4. SINDROMUL CUSHING

Constantin I. Negoiță

Într-o monografie publicată în 1912 „The pituitary body and its disorders", neurochirurgul Harvey Cushing prezenta 5 pacienți cu un nou sindrom, la care, în 1932, adăuga încă 7 cazuri (în total 12 bolnavi) (1). Noul sindrom — cunoscut astăzi sub numele de sindrom Cushing — se compunea din obezitate tronculară, hta, hirsutism, astenie, amenoree, striuri purpurice (striae rubrae), glucozurie și osteoporoză; el era determinat de adenoame bazofile hipofizare și hiperplazia suprarenalelor (1, 2), ceea ce l-a determinat pe Cushing că presupună că celulele bazofile „elaborează o substanță care are un puternic efect stimulator asupra corticosuprarenalei" (cit. 1).

Progresul cunoștințelor cu privire la fiziopatologia noului sindrom, testele chimice pentru studiul funcției corticosuprarenale și lărgirea continuă a cadrului nozologic, au dezmembrat sindromul Cushing în 4 entități diferențiate, în raport cu cauza declanșatoare (1, 2, 3, 4, 5, 6):

1. hiperplazie suprarenaliană bilaterală prin disfuncție hipotalamohipofizară și hipersecreție de ACTH în lobul anterior al hipofizei — sindrom Cushing *„secundar"*;

2. producție mărită de peptide asemănătoare cu acțiunea ACTH-ului, de către tumori diferite neendocrine (carcinom bronșic cu celule „în ovăz", adenom bronșic, carcinom de timus, tumoră ovariană) — sindrom Cushing *„ectopic"*, *„paraneoplazic"*; aceste prime două forme reprezintă un procent de 70% din cazuri;

3. tumori corticosuprarenaliene (adenom — carcinom), cu producție mărită autonomă de cortisol — sindrom Cushing *„primar"* (25%);

4. prin administrarea de doze mari și prelungită de glucocorticoizi sau ACTH — sindrom Cushing *„exogen"* sau *„iatrogen"*.

Modificarea histopatologică caracteristică, indiferent de cauza sindromului Cushing, constă în hialinizarea citoplasmei celulelor bazofile hipofizare („modificările lui Crooke") (3).

Diagnosticul clinic este în genere facilitat de aspectul (habitus-ul) clasic al pacienților (2, 3, 7, 8): facies lunata, obezitate tronculară și ceafă de bivol („buffalo hamp"), în combinație cu hta (1, 2, 3). Frecvența diferitelor simptome și semne este redată în figura 1 (după Frawley T. F., 1971) (1). Existența formelor atipice poate reduce șansa de a identifica cauza hta.

Tulburarea principală constă în producția excesivă de cortisol (hipercortisolism), cu variatele sale consecințe. Este de amintit existența unui sistem cibernetic, care unește hipotalamusul, antehipofiza și corticosuprarenala (zona fasciculată) în sensul că hipotalamusul, prin neurohormonul CRF („Corticotropin Releasing Factor") stimulează producția de ACTH de către antehipofiză și astfel secreția de cortisol; cînd concentrația plasmatică a cortisolului atinge un anumit nivel, printr-un mecanism feed-back negativ, se inhibă eliberarea ulterioară de CRF (6).

Scanned with OKEN Scanner

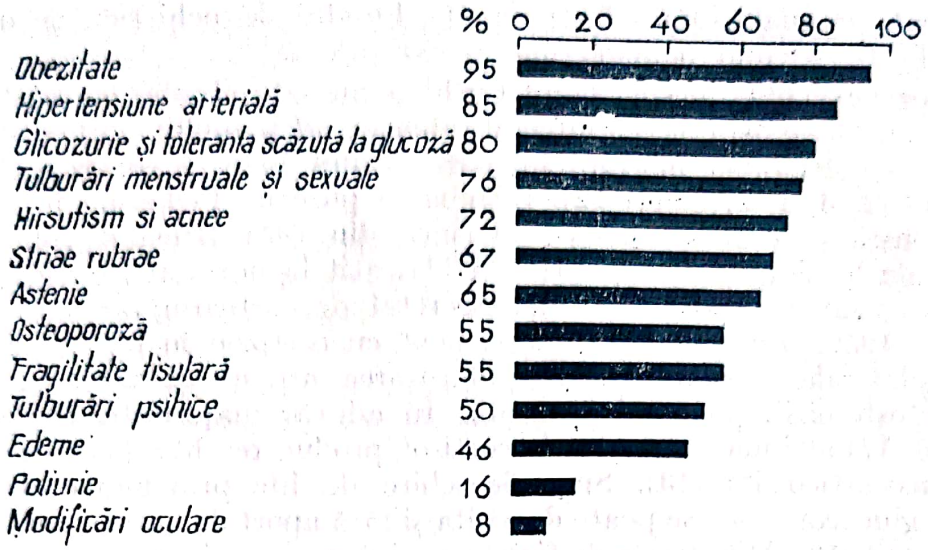


Fig. 1. Incidența manifestărilor clinice în sindromul Cushing *după Frawley TF., 1971.*

Cu privire la sd. Cushing „ectopic", s-a dovedit recent că majoritatea tumorilor producătoare de peptide similare ACTH au o origine comună. Pe baza cercetărilor electronmicroscopice și evidenței unei depozitări temporare de amine, aceste tumori neendocrine aparțin probabil sistemului celular APUD („Amin-Precursor-Uptake and Decarboxilation"), de origine neuroectodermală (6). Din acest motiv, tumorile care derivă din acest sistem celular, capabile a produce peptide „ACTH-like", au primit denumirea de „apudoame" (6).

Diagnosticul sindromului Cushing se confirmă prin *teste de laborator* pe care aici doar le amintim în trecere: dozarea 17 OH-steroizilor urinari (Porter-Silber), a 17-cetosteroizilor, a concentrației plasmatice a cortisolului și ACTH-ului (cu stabilirea profilului nictemeral) (2, 3, 5, 6, 7, 8). Pentru diferențierea tipului de sindrom Cushing se recurge la două teste: al suprimării prin dexametazonă (2 mg la 6 ore interval, 3 zile) — cel mai folosit — și testul cu metirapon (1, 6). Prin aceasta este posibil (în genere) a deosebi forma hipotalamo-hipofizară de cea prin tumoră suprarenală sau hiperplazie. Toate acestea depășesc însă cadrul lucrării noastre și de aceea în rîndurile ce urmează ne vom ocupa doar de hta din sindromul Cushing, care ar reprezenta 1% din totalul hipertensivilor (4, 6).

Hta în sindromul Cushing se întîlnește cu o frecvență apreciată între 75% (9) și 85% (1) — vezi fig. 1. Dacă cei mai mulți bolnavi au valori tensionale între 150—180 mmHg pentru sistolică și 90—110 mmHg pentru diastolică (1), se pot întîlni și cazuri severe. Astfel Pickering (8) semnalează două cazuri publicate de MacMahon și col. (în 1934), la care examenul necropsic pune în evidență leziuni de tipul necrozei arteriolare, ca în hta malignă. Forma de manifestare a hta constituie un element major de pronostic (10), ea determinînd evoluția ulterioară a cazurilor, prin urmările sale: accident vascular cerebral, infarct de miocard, insuficiență cardiacă sau renală (5). Astfel, cardiomegalia survine adeseori, iar în 10% din cazuri

Scanned with OKEN Scanner

insuficiența cardiacă, uneori severă (1). Fundul de ochi este de obicei de gradul I—II, edemul papilar fiind o excepție (1).

Patogeneza hta din sindromul Cushing nu este absolut elucidată. O legătură cauzală există cert, întrucît ablația adenomului corticosuprarenal sau suprarenalectomia înlătură hta, în măsura în care corijează hipercortisolismul (2, 3, 4, 5, 6, 11, 12). Întrebarea pusă de Pickering în 1968 (8): cauza constă în excesul de cortisol (încă din 1951 Brust și col. obțineau creșteri ale tensiunii arteriale prin ACTH, atît la normotensivi cît și la cei cu hta es.) sau a unui alt hormon secretat de corticosuprarenală (Wilkins și col. în 1952, produceau prin tratament cu cortizon în hiperplazia suprarenală bilaterală congenitală, atît înlăturarea hta cît și scăderea excreției de 17-cetosteroizi), pare azi lămurită. În adevăr, majoritatea cercetătorilor (2, 4, 5, 6, 12) atribuie excesului de cortisol, producerea hta (așa-numita „hta prin glucocorticoizi") (13). Spre deosebire de hta prin mineralocorticoizi, hta prin glucocorticoizi se poate dezvolta și fără aport de natriu, cum a arătat Gross F. (cit. 13). Din datele de fiziologie și farmacologie, se cunoaște că glucocorticoizii influențează — deși acțiunea cortisolului este de 500 ori mai slabă decît a aldosteronului (4, 12) — echilibrul sodiului și apei. Excreția renală a apei este modificată în două moduri: mărirea filtrației glomerulare și prin acțiunea directă asupra tubului renal (2), urmarea fiind creșterea clearence-ului de apă liberă. Pe de altă parte, glucocorticoizii măresc reabsorbția tubulară a sodiului și declanșează excreția mărită urinară de potasiu. Creșterea concentrației de cortisol, augmentează acțiunea sa mineralo-corticoidă, iar prin intermediul retenției de Na (cu hipervolemie) și creșterii Na în peretele vascular, determină creșterea rezistențelor periferice totale (6). Se pare, de asemenea, că pentru acțiunea vasoconstrictivă a noradrenalinei, cortisolul este necesar (6). La animalele suprarenalectomizate (cercetările lui Levine și col.—cit. 4), administrarea de cortizon restabilește răspunsul normal al vaselor la noradrenalină. După Wurtman P. (cit. 14), glucocorticoizii stimulează catecol-O-metiltransferaza, care prezidează transformarea noradrenalinei în adrenalină, în medulosuprarenală. Prin urmare, cortisolul influențează tensiunea arterială direct la nivelul celulei musculare netede vasculare, permițînd acțiunea aminelor presoare și indirect prin retenția de Na (răspuns exagerat la catecolamine); aceste tulburări sînt socotite a fi la originea hta din sindromul Cushing, care, din punct de vedere hemodinamic, ia aspect de hta prin rezistență („Widerstandshochdruck") (5, 9). Este totuși de notat sărăcia cercetărilor hemodinamice în sindromul Cushing, ceea ce îngreuează interpretarea faptelor (8, 11).

Ipoteza intervenției unui alt steroid suprarenalian nu s-a dovedit, aldosteronul cît și corticosteronul, găsindu-se în limite normale (Christy și col.) (cit. 4). Deși uneori androgenii sînt secretați în exces în sindromul Cushing, nu s-a confirmat intervenția lor (4). Biglieri și col. (cit. 15) constată la unele cazuri de sindrom Cushing o secreție excesivă de DOC; prin aceasta s-ar explica suprimarea concentrației reninei, semnalată la astfel de pacienți de Brown J. J. și col. (15).

Tot hipercortisolismul este răspunzător (prin efect catabolic proteinic în mușchi, oase și țesutul conjunctiv) de atrofiile musculare, osteoporoză

și striae distensae, după cum hipogonadismul (amenoree, impotență) rezultă din acțiunea directă inhibitorie a cortisolului asupra ovarului și testiculelor (6).

Din punct de vedere practic, un diagnostic precoce și un tratament corect (în raport cu forma etiologică) a sindromului Cushing, prin scăderea tensiunii arteriale, ar putea evita complicațiile cardiovasculare, uneori ireversibile.

Mijloacele terapeutice constau în (2, 3, 5, 6, 7, 8): ablația tumorii suprarenale, hipofizectomie sau iradiație și, în imposibilitatea actului chirurgical, medicație de tipul adrenostaticelor (substanțe cu acțiune citotoxică specific suprarenaliană și care blochează sinteza cortisolului), în curs de experimentare: o, p-DDD (un izomer al insecticidului DDT), în doză de 2—12 g pe zi sau aminogluthetimid. Ambele produc efecte secundare (2, 6).

5. ALTE DISFUNCȚII ENDOCRINE

Climacterium. Dat fiind creșterea frecvenței hta după menopauză, s-a emis ipoteza unei hta „de menopauză". De fapt nu există nici o dovadă pentru o legătură patogenică, relațiile dintre hta și climacterium fiind pur cronologice (10). Statistica lui Taylor (cit. 10) confirmă această aserțiune: din 200 femei la menopauză, 13% prezentau hta, dar dintre acestea în 10% hta preexista. Ar fi vorba de tulburări vasomotorii vegetative, expresia unei instabilități (4, 10) cu predominența simpaticotoniei, iar nu de intervenția cauzală a hormonilor sexuali feminini. O ipoteză a fost că lipsa în progesteron, prin influențarea excreției de Na (fapt afirmat de Armstrong în 1954) ar putea interveni (4). Cu privire la estrogeni, ei ar poseda mai curînd efect hipotensiv; hta nu apare mai frecvent la femeile castrate, iar femeile cu copii au o tensiune arterială mai scăzută față de cele fără copii (10). În concluzie, nu se poate vorbi de o hta „de menopauză" în sensul unei condiționări hormonale, ci mai curînd de hta es., coincizînd ca moment al apariției („revelată" cum se exprimă Dallochio) (10) cu vîrsta menopauzei (45—50 ani). Hta are un caracter oscilant, variabil.

Acromegalia. Datele statistice sînt contradictorii și neconvingătoare: o frecvență a hta între 10—50% (4), după cum alte lucrări menționează o tensiune sistolică sub 120 mmHg la 1/3 din cazurile de acromegalie. Cercetările lui Sonadjan și Schirger (16), pe cazuri clinice active, relevă că presiunea diastolică 100 mmHg sau peste, scade după iradierea hipofizei, în paralel cu retrocedarea valorilor fosforului seric. În statistica lui Balzer și Mc Cullagh (cit. 4), pe 103 pacienți prezentînd cardiomegalie în cadrul acromegaliei, se menționează că 36 cazuri aveau diastolica peste 100 mmHg (34%), o frecvență mai mare ca în populația generală. Fischer V. (4) găsește 4 hta (între 160/120 — 205/140 mm) din cele 7 observații proprii, afirmînd însă ca problematică legătura cu acromegalia. La fel de neconcludente sînt datele experimentale cu privire la hormonul de creștere (cit. 4): în timp ce Selye produce hta la șobolan, Masson și Corcoran dovedesc, atît la animalul

normal cît și suprarenalectomizat unilateral, imposibilitatea provocării hta. Se poate conchide că „un efect al hormonului somatotrop asupra reglării tensiunii arteriale nu a fost încă dovedit" (Fischer V., 1967) (4).

Hiperparatiroidismul primar. Weber A. și col. (17) publică în 1970 observația clinică a unei bolnave de 16 ani, cu hta între 150/100—180/130 mmHg, la care o hipercalcemie între 13,1—15,7 mg %, combinată cu alte date paraclinice, îndrumă diagnosticul spre un hiperparatiroidism primar, fără nefrolitiază sau modificări osoase. După ablația chirurgicală a unui adenom paratiroidian (1,8 g), se obține normalizarea tuturor modificărilor clinice, inclusiv revenirea la normal a tensiunii arteriale (130/85 mmHg). Cazuri similare au mai publicat: Dyke (18), primul autor care semnalează în 1933 hta ca un simptom inițial al hiperparatiroidismului primar, Bogdanoff (1956) (19), Harmon (cit. 17) și Chaves Carballo (cit. 17). În toate aceste cazuri era vorba de tineri, vîrsta fiind cuprinsă între 6—16 ani.

Cauza acestei hta ar putea fi renală, constatîndu-se scăderea capacității de concentrație a rinichiului și scăderea clearance-ului de creatinină (17). Examenul radiologic sau puncția biopsie renală nu pun în evidență nefrocalcinoza decît tardiv. Creșteri ale calcemiei și calciuriei, poliuria cu polidipsie, dureri osoase ușoare, în prezența hta, pot atrage atenția. De aceea, deși hta în cursul hiperparatiroidismului este rară, dar totuși reală, în fața unei hta la tineri, medicul se va gîndi și la o atare posibilitate, executarea dozării calciului seric fiind un prim test de orientare (17).

BIBLIOGRAFIE

4 și 5: Sindromul Cushing și alte disfuncții endocrine

1 Frawley T. F.: *Cushing's syndrome*; Clinician 1: 39, 1971.

2 Lauler D. P., Williams G. H., Thorn G. W.: *Cushing's syndrome*; în Harrison's Principles of Internal Medicine; edit. McGraw-Hill Book, New York, 1970, p. 491.

3 Bondy P. K.: *Cushing's syndrome*; in Textbook of Medicine (red. Beeson și McDermott), edit. Saunders W. B., Philadelphia—Londra, 1967, p. 1 306.

4 Fischer V.: *Zur Pathogenese der Hypertonie bei endokrinen Störungen*, Praxis, 56: 1418, 1967 și 56: 1 465, 1967.

5 Kaufman W., Meurer K. A.: *Endokrine Hypertonie*; in Arterielle Hypertonie (red. Heintz și Losse) edit. G. Thieme, Stuttgart, 1969, p. 241.

6 Reck G., Vetter W., Armbruster H., Beckerhoff R., Siegenthaler W.: *Endokrine Hypertonie*; Praxis, 63: 589, 1974.

7 Wollheim E., Moeller J.: *Syndrom von Cushing*; în Handbuch der inneren Medizin, vol. IX, partea 5-a, edit. Springer, Berlin, 1960, p. 682.

8 Pickering G.: *Cushing's syndrome* in High blood pressure (G. Pickering), edit. J. și A. Churchill, Londra, 1968, p. 562.

9 Jahnecke J.: *Endokrine Hypertonie*; Münch. med. Wschr., 112: 2 123, 1970.

10 Dallocchio M., Clémenty J., Choussat A.: *Les aspects actuels de l'hypertension artérielle*; Bordeaux méd., 4: 617, 1971.

11 Siegenthaler W., Veragut U.: *Endokrine Hypertonien*; în Klinische Pathophysiologie (red. Siegenthaler W.); edit. G. Thieme, Stuttgart, 1970, p. 346.

12 Siegenthaler W., Schönbeck M., Werning C.: *Zustände von Hyperkortisolismus*; in Klinische Pathophysiologie (red. Siegenthaler W.); edit. G. Thieme, Stuttgart, 1970, p. 321.

Scanned with OKEN Scanner

13 Klaus D.: *Ätiologie und Pathogenese der chronischen arteriellen Hypertonie*; Münch. med. Wschr., 112: 1846, 1970.
14 Baxter J. D., Forsham P. H.: *Tissue effects of glucorticoids*; Amer. J. Med., 53: 573, 1972.
15 Brown J. J., Fraser R., Lever A. F., Robertson J. I. S.: *Hypertension with aldosteron excess*; Brit. med. J., 1: 391, 1972.
16 Sonadjan J. V., Schirger A.: *Hypertension in acromegaly;* Amer. J. med. Sci, 254: 629, 1967.
17 Weber A., Grossmann H. H., Lessen van H.: *Hypertonie als Leitsyndrom bei primärem Hyperparathyreoidismus im Jugendalter*; Med. Klinik, 65: 105, 1970.
18 Dyke S. C., Walker R. M., Freeman E.: *Hyperparathyroidism masked as primary renal disease with hypertension*; Lancet, 2: 530, 1933.
19 Bogdanoff M. D., Woods A. H., White J. E., Engel F. C.: *Hyperparathyroidism*; Amer. J. Med., 21: 583, 1956.

6. HIPERTENSIUNEA MEDICAMENTOASĂ

Constantin I. Negoiță

Sub această denumire (mai corectă decît aceea de hta „iatrogenă") (1), încadrăm o formă de hta declanșată de administrarea a trei medicamente: contraceptivele orale (inhibitori ai ovulației), laxativele pe bază de acid glicirhizinic (1, 2, 3) și IMAO. Condiționarea medicamentoasă a hta, aspectele fiziopatologice legate de SRAA cît și posibilitatea unei confuzii cu aldosteronismul primar (hipertensiune „hipokaliemică") (2) au suscitat interesul multor cercetători, în ultimii ani.

1. **Contraceptivele orale**, bazate pe un amestec de estrogeni-gestageni, în proporții variate, a căror folosire este în continuă creștere în unele țări (4) au ridicat, pe lîngă alte efecte secundare și problema declanșării sau facilitării apariției hta. Ipoteza unei relații între acești steroizi inhibitori ai ovulației și dezvoltarea hta aparține lui Brownrigg G. M. (cit. 5) care, în 1962, făcea următoarea observație: administrarea prelungită (6 luni), la o femeie de 37 ani, a unor doze progresive (10—40 mg) de norethinodrel, antrena creșterea tensiunii arteriale (de la 120/80 mmHg la 200/110 mm), însoțită de albuminurie, retenție de apă cu creștere ponderală și semne de pseudosarcină (mărirea uterului, corespunzător lunii a doua); la oprirea medicației, în interval de 3 luni, toate manifestările clinice amintite retrocedează, iar tensiunea arterială revine la valorile inițiale.

De fapt, care este frecvența hta la femeile care iau pilule contraceptive? În general, este vorba de o incidență mică. Chiddel M. P. (6), urmărind 9 000 femei, notează apariția sau agravarea hta la 50 cazuri. Weinberger și col. (7) observă din 53 femei internate pentru hta, că 16 foloseau combinații de estrogeni-gestageni, iar dintre acestea 11 fuseseră normotensive anterior medicației contraceptive. Oprirea medicației duce la normalizarea tensiunii

arteriale în 1—3 luni (doar în 5 cazuri a fost necesară o perioadă mai lungă de 6 luni). Și alți autori fac mențiuni asemănătoare (8, 9, 10). Un studiu larg (Fisch și col., 1972) (cit. 4), pe o populație totală de 21.000 femei între 18—60 ani, reține — după eliminarea persoanelor vîrstnice tratate cu estrogeni, a femeilor gravide sau lehuze, a celor cu hta manifestă tratate medicamentos — două loturi comparative: 3 782 femei care nu au primit contraceptive orale (c. o.) — lot martor — și 1941 femei care au fost tratate cu inhibitori ai ovulației cel puțin 4 săptămîni. După cum rezultă din tabelul 1 există între lotul martor și lotul tratat cu contraceptive orale, o creștere tensională semnificativă statistic, dar neînsemnată ca valoare sfigmomanometrică: + 5 mmHg pentru sistolică și + 1,3 mmHg pentru diastolică.

Tabel 1

Hipertensiunea arterială și contraceptivele orale

n = (21.000)	7 605		
Fără c.o.	3 782		
Cu c.o.	1.941	tens. art. sistolică + 5,0 mm Hg tens. art. diastolică + 1,3 mm Hg	
p < 0,01			

CO = contrarespective orale

după Kuhn W., 1974

Există și păreri extreme: în timp ce Goodlin și Waechter (11), contrapunînd 100 persoane normale cu 120 femei tratate cu contraceptive, nu remarcă vreo creștere semnificativă a tensiunii arteriale la ultimele, alții (12) demonstrează dezvoltarea unei hta maligne (24 luni ovule și 6 luni Lyndiol per os) reversibile iar Bour (13) comunică asocierea hta severe cu o stenoză a arterei renale și tulburări de glicoreglare. Bock K. D. și Bohle A. (14) publică un caz de nefroscleroză malignă cu evoluție supraacută prin insuficiență renală ireversibilă și hta malignă după folosirea de inhibitori ai ovulației. În marea majoritate a cazurilor, creșterile se referă atît la sistolică (în medie 10—15 mmHg) cît și diastolică. Creșterile diastolicei ar fi însă mai mici: 2,3 mmHg în studiul lui Loudon și Burton (15) pe 153 paciente, care au primit contraceptive orale 3 ani; Weir și col. (cit. 5) neagă chiar modificări ale diastolicei. Dacă însă avem în vedere numeroase statistici și pe loturi mai mari, se pot degaja anumite caracteristici generale pentru hta prin contraceptive (5):

a) apariția hta la femei anterior normotensive;
b) agravarea unei hta preexistente folosirii contraceptivelor;
c) creșterile sînt relativ mici, afectînd mai ales sistolica, dar și diastolica;
d) ameliorarea/revenirea la normal a hta după sistarea medicației;
e) reluarea tratamentului duce la reapariția hta;
f) necesitatea, în medie, a unei perioade de 6 luni, pînă la apariția hta.

Convingător pentru realitatea relației cauzale între utilizarea contraceptivelor și apariția hta, este studiul prospectiv a lui Weir și col. (cit. 5), în simplu orb, pe două loturi de femei: primul tratat cu contraceptive hor-

monale și al doilea (de control) cu pesar intrauterin sau diafragm cervical. În acest studiu medicul nu cunoștea cele două loturi. Rezultatul a fost instructiv : la 50 din cele 60 femei tratate timp de un an cu contraceptive orale, tensiunea arterială sistolică a crescut în medie cu 6,6 mmHg (maximum 35 mmHg) fără modificarea diastolicei, în timp ce nici una din femeile din lotul de control nu a manifestat vreo modificare. Recent (1974), Weir R. J. și col. (16) reiau analiza a 83 femei tratate cu combinații estrogeni-progesteron și 48 care au folosit metode mecanice de contracepție, în perspectiva urmăririi timp de 4 ani. Lotul care a primit contraceptive orale a manifestat creșteri medii ale sistolicei și diastolicei de 14,2 mmHg și 8,5 mmHg respectiv (maxime creșteri individuale : 36 mmHg și 20 mmHg). Se mai menționează revenirea tensiunii arteriale la normal după 3 luni de la oprirea medicației contraceptive. Nu mai rămîne nici o îndoială deci: contraceptivele orale pot cauza o hta uneori sau agrava alteori o hta preexistentă. Acceptarea unui atare punct de vedere, trebuie să fie luat în considerație la orice femeie care primește contraceptive.

Mecanismul *patogenetic* al acestei forme de hta medicamentoasă, constă în *tulburarea SRAA*. Așa cum se constată din fig. 1, care redă modificările concentrației plasmatice a reninei, a arp, a substratului reninei și concentrației plasmatice a aldosteronului la 10 femei tinere normotensive supuse inhibitorilor ovulației, încă din primele zile, apar modificări ale acestor parametri (17, 18, 19, 20, 21). Sub influența estrogenilor (3, 17, 21) crește producția de substrat a reninei — angiotensinogen — avînd drept urmare formarea de angiotensină II în cantitate mărită, manifestată prin creșterea

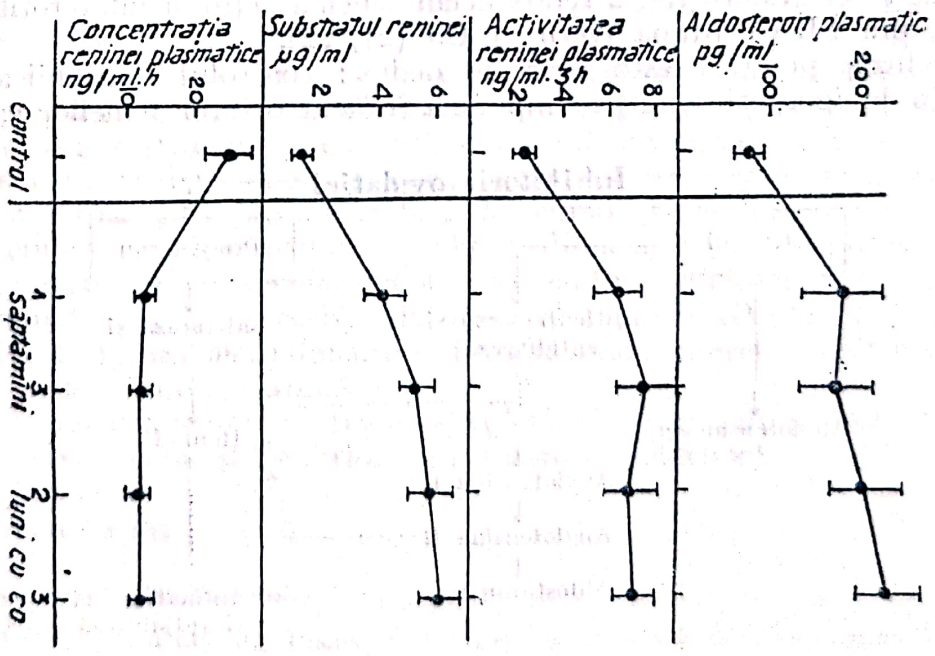


Fig. 1. Modificările concentrației aldosteronului plasmatic, ale activității reninei plasmatice, a substratului reninei și ale concentrației reninei plasmatice înainte și în cursul luării de inhibitori ai ovulației la 10 femei tinere normale *(după Reck G. și col., 1974)*. CO = contraceptive orale.

activității reninei plasmatice. La rîndul său, angiotensina II va spori producția de aldosteron, exprimată prin creșterea concentrației plasmatice a aldosteronului. Dacă creșterea substratului reninei, a arp și aldosteronului pare lesne de înțeles, cum s-ar putea explica scăderea concentrației de renină, aparent paradoxală ? Probabil prin două căi (17) : 1) angiotensina în exces, prin feed-back negativ și 2) hipervolemia (urmare a hiperaldosteronismului), au drept consecință scăderea concentrației reninei plasmatice, inhibînd secreția de renină. Lim și col. (cit. 5) obțin creșteri ale tensiunii arteriale sistolice prin perfuzii i. v. cu estrogeni, pe care le pun pe seama creșterii volumului plasmatic și a debitului cardiac. Cît privește eventualul rol în determinismul hta, al hipercortisolismului plasmatic (mai ales combinat, nu liber), indus prin estrogeni, nu se poate da actualmente un răspuns decisiv.

Se ridică o altă întrebare : de ce nu duce acest hiperaldosteronism secundar, întotdeauna, la creșterea tensiunii arteriale ? Posibil că efectul antinatriuretic al estrogenilor (care deprimă producția de renină) să fie anulat de acțiunea natriuretică și diuretică a progesteronului, rezultatul fiind activarea SRAA ; în acest caz apare hta (21). Intervenția unor factori încă neidentificați (17) permite organismului a compensa această hiperactivitate a SRAA. S-ar părea că o ereditate crescută în hta sau leziuni renale mute clinic (21) să favorizeze predispoziția la hta în cazul dat.

Prin urmare, cîteva lucruri apar clare : a) estrogenii sînt cauza principală a producerii hta, prin mărirea cantității de angiotensinogen, produs deficat; b) activarea SRA este tulburarea fundamentală, constînd în creșterea angiotensinei II și aldosteronului ; c) intervenția posibilă a progesteronului este auxiliară. În fig. 2 reproducem schema acțiunii inhibitorilor ovulației asupra SRAA (după Werning C.) (21, 22).

Concluzia practică este ușor de dedus : controlul tensiunii arteriale (cel puțin de două ori pe an) se impune a fi făcut tuturor femeilor care sînt

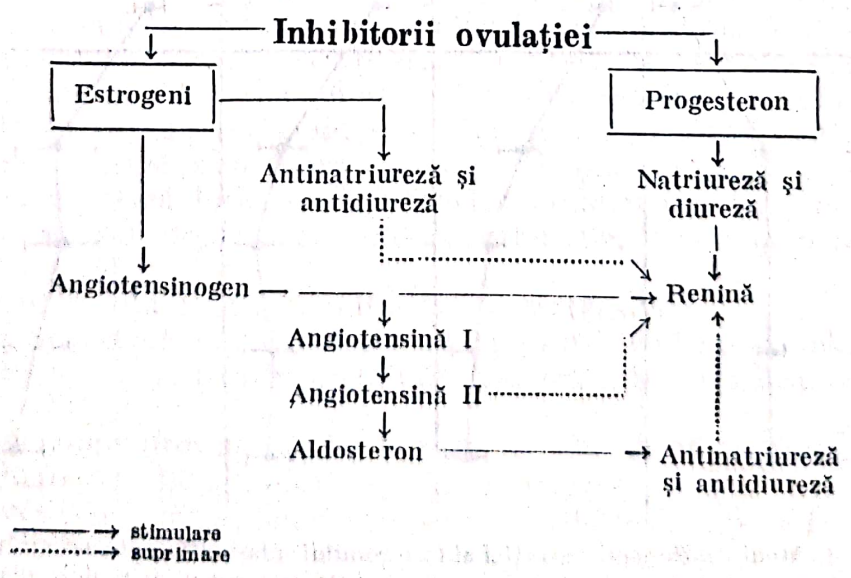


Fig. 2. Schema acțiunii inhibitorilor ovulației asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron *(după Werning C., 1971).*

tratate cu contraceptive orale (5, 17, 21). Aceasta cu atît mai mult cu cît există o agregare familială mare a hta sau o hta preexistentă, la cazul respectiv.

2. **Laxative**, pe bază de **glicirhizină**. În ultimii 10—13 ani, au fost publicate numeroase observaţii clinice (2, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29), în care hta s-a instalat la persoane care au consumat timp îndelungat laxative pe bază de succus liquiritiae, un extract din Glycyrhisa glabra (reglisă = lemn dulce), a cărui substanţă activă este acidul glicirhizinic, o saponină în cantitate pînă la 25% (26). Şi alte produse ca anthesit-ul conţin ac. glicirhizinic, după cum unele preparate anti-ulceroase (ca Biogastron sau Duogastron), prin conţinutul lor în carbenoxolon sodic, un derivat al ac. glyciretinic, înrudit cu ac. glicirhizinic (3), au efecte asemănătoare. Tabloul clinc îmbină semnele musculare (lagate de lipsa de potasiu), care pot merge pînă la pseudoparalizii, cu o hta moderată sau chiar severă (2, 26). Biologic imită sindromul Conn (de aici denumirea de „pseudo-Conn“) : alcaloză hipokaliemică (hiperkaliureză), cu natriemie scăzută sau normală. Spre deosebire de sindromul Conn (cu care se pune uneori problema diagnosticului diferenţial) este faptul că hiporeninemia se întovărăşeşte de o aldosteronurie joasă (iar nu crescută). În precizarea diagnosticului, două elemente au importanţă : 1) descoperirea consumului respectiv, al medicamentului ce conţine ac. glicirhizinic şi 2) dispariţia (aproximativ într-o lună), prin oprirea medicaţiei, a hta şi celorlalte manifestări clinice.

Patogenia rezidă în efectul similar aldosteronului („aldosterone-like“) al acidului glicirhizinic (1).

3. **Inhibitorii monoaminooxidazei** (IMAO). Potenţarea efectelor aminelor presoare poate fi legată de inhibiţia MAO. Consumul unor alimente ce conţin cantităţi mici (obişnuit inofensive) de tiramină (ca de ex. unele brînzeturi, sorturi de vin sau bere, iaurt), concomitent cu administrarea de IMAO (iproniazidă, nialamid, pargylin ş. a.), poate declanşa manifestări clinice ca : hta severă însoţită de cefalee, accidente vasculare cerebrale, tulburări de ritm cardiac, criză de edem pulmonar acut (30). Tabloul clinic, consecutiv consumului de brînzeturi în cursul tratamentului cu IMAO, mai este cunoscut sub termenul de „cheese disease“. Mecanismul hta invocă eliberarea masivă de catecolamine (noradrenalină) din depozitele, în care s-au acumulat cantităţi excesive, datorită inhibiţiei MAO (30). Folosirea pe o scară foarte redusă actualmente a IMAO, scade interesul pentru această formă de hta medicamentoasă.

(Şi alte medicamente : cortizon — ACTH, pervitin, amine deşteptătoare, pot da creşteri uşoare şi reversibile ale tensiunii arteriale).

BIBLIOGRAFIE

6 Hipertensiunea medicamentoasă

1 Dallochio M., Clémenty J., Choussat A. : *Les aspects actuels de l'hypertension artérielle* ; Bordeaux méd., 4 : 617, 1971.

2 Krück F. : *Hypokaliämische Hypertension* ; Internist, 9 : 97, 1968.

3 Brown J. J., Frasser R., Lever A. F., Robertson J. I. S. : *Hypertension with aldosterone excess* ; British med. J., 2 : 891, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

4 Kuhn W.: *Hypertonie und orale Kontrazeption*; Münch. med. Wschr., **116**: 617, 1974.
5 Haller J.: *Hormonale Kontrazeption und Hypertonie*; Internist, **15**: 155, 1974.
6 Chidell M. P.: *Oral contraceptives and blood pressure*; Practitioner, **205**: 58, 1970.
7 Weinberger M. H., Collins R. D., Dowdy A. J., Nokes S. W., Luetscher I. A.: *Hypertension induced by oral contraceptives containing estrogen and gestagen*; Ann. intern. Med. **71**: 891, 1969.
8 Woods J. W.: *Oral contraceptives and hypertension*; Lancet, **2**: 653, 1967.
9 Bercovici J. P.: *Hypertension artérielle et contraceptifs oraux*; Vie méd., **50**: 2 213, 1969.
10 Kunim C. M., McCormack R. C., Abernathy J. R.: *Oral contraceptives. Renin, aldosterone and high blood pressure*; Arch. intern. Med., **123**: 362, 1969.
11 Goodlin R., Waechter V.: *Oral contraceptives and blood pressure*; Lancet, **1**: 1 262, 1969.
12 Harris P. W. R.: *Malignant hypertension associated with oral contraceptives*; Lancet, **2**: 466, 1969.
13 Bour H.: *Hypertension artérielle et contraceptifs oraux*; Vie méd., **50**: 2 213, 1969.
14 Bock K. D., Bohle A.: *Perakut verlaufende primäre maligne Nephrosklerose mit irreversiblem Nierenversagen und maligner Hypertonie nach Ovulationshemmern*; Dtsch. med. Wschr., **98**: 757, 1973.
15 Loudon N. B., Burton J. L.: *Oral contraceptives and blood-pressure*; Lancet, **2**: 217, 1969.
16 Weir R. J., Briggs E., Mack A., Naismith L., Taylor L., Wilson E.: *Blood pressure in women taking oral contraceptives*; British med. J., **1**: 533, 1974.
17 Reck G.: *Endokrine Hypertonie*; Praxis, **63**: 589, 1974.
18 Laragh J. H., Sealey J. E., Ledingham J. G. G., Newton M. A.: *Oral contraceptives. Renin, aldosterone and high blood pressure*; JAMA, **201**: 918, 1967.
19 Beckerhoff R., Vetter W., Armbruster H., Luetscher J. A., Siegenthaler W.: *Plasma aldosterone during oral contraceptive therapy*; Lancet, **1**: 1 218, 1973.
20 Ménard J.: *Variations du système rénine-angiotensine-aldostérone et de l'hormone antidiurétique induites en cinq jours par un contraceptif*; Presse méd., **78**: 415, 1970.
21 Werning C., Siegenthaler W.: *Ovulationshemmer und Hypertonie*; Schw. med. Wschr., **101**: 543, 1971.
22 Negoiță C.: *Attualità patogenetische, diagnostiche e terapeutiche in campo di ipertensione arteriosa*; Giornale di Clinica medica, **53**: 475, 1972.
23 Drosdowski M., Robel P., Sebaoun J.: *Syndrome de déplétion potassique simulant une maladie de Conn, provoqué par la glycyrrhizine*; Presse méd., **69**: 294, 1961.
24 Jenny M., Müller A. F., Fabre J., Mach R. S.: *Hypokaliémie et alcalose par ingestion abusive d'extrait de réglisse (liquorice) et d'eau bicarbonatée. Pseudosyndrome Conn*; Schw. med Wschr., **91**: 1960, 1961.
25 Müller A. F., Manning E. L., Hodler J.: *Hypokaliämie, Aldosteronausscheidung und primärer Hyperaldosteronismus*; Schw. med. Wschr., **13**: 1 265, 1963.
26 Förster H.: *Conn-Syndrom und Conn-ähnliche Syndrome*; Praxis, **55**: 574, 1966.
27 Froment A.: *Glycyrhizine et hypertension artérielle d'apparence essentielle*; Arch. mal. coeur, **61**: 637, 1968.
28 Heuillet G.: *Consommation abusive de réglisse et hypertension artérielle grave*; Marseille méd., **106**: 1 069, 1969.
29 Gastaud J. A.: *Les hyperaldostéronismes*; Marseille méd. **109**: 580, 1972.
30 Goldberg L. I.: *Monoamineoxidase inhibitors-adverse reactions and possible mechanism*; JAMA, **190**; 456, 1964.

Scanned with OKEN Scanner

7. HIPERTENSIUNEA ARTERIALA DE SARCINA

Gestoză EPH, toxemie gravidică, sindrom vasculo-renal gravidic

Georgeta Tomoșoiu

În anul 1800, medicul belgian Guillaume Demanet (1) notează ca o curiozitate, frecvența apariției edemelor în cursul sarcinii ; concomitent (1812) englezul Charles Wells semnalează asociația edemelor cu convulsiile și proteinuria (cit. 2), la care Marie-Louise Lachapelle adaugă, ca semne frapante cefaleea, tulburările vizuale și vertijul, introducînd pentru prima dată noțiunea de eclampsism, ca termen de largă circulație în obstetrică. În 1827 și respectiv 1831, Richard Bright (cit. 2) și elevul acestuia Pierre Rayer, demonstrînd existența albuminuriei aproape constant în urina gravidelor care prezentau edeme, atrag atenția asupra intervenției probabile a rinichiului. Lui James Simpson din Edinburg îi revine meritul de a explica, în 1846, simptomele eclampsiei în funcție de leziunile renale și de a remarca că edemul și albuminuria preced de obicei apariția convulsiilor. Sub influența școlii germane, Friedrich Frerichs din Kiel, în 1851, consideră eclampsia ca o consecință a tulburărilor mecanice ale circulației sanghine la femeia gravidă. De asemenea, emite teoria toxică a eclampsiei, a rolului nociv exercitat de carbonatul de amoniu. Rolul tensiunii sanghine în declanșarea convulsiilor eclamptice, este întrevăzut pentru prima dată de către Siegmund Rosenstein în 1889 (cit. 1). Progresul cunoștințelor de la sfîrșitul secolului 19 este marcat de către Karl Schroeder și Otto Spiegelberg care consideră, independent unul de altul, că eclampsia s-ar datora spasmelor la nivelul arterelor renale. În 1874, Rudolf Heindenheim (cit. 3) consideră intervenția în aceeași măsură a spasmelor arteriale renale și cerebrale, în explicarea fenomenelor eclamptice. În aceeași perioadă Rudolf Virchow aduce o confirmare histologică, în sensul evidențierii unor leziuni de necroză, de origine embolică, în ficatul și rinichiul gravidelor moarte de eclampsie. Debutul secolului 20, este făcut de către Franz Volhard (cit. 1), cu teoria sa potrivit căreia eclampsia s-ar datora angiospasmului cerebral, avînd drept consecință asfixia cerebrală și edemul cu creșterea presiunii intracraniene. Primele două decenii ale secolului 20 sînt dominate de teoria englezului Young (cit. 4), a ischemiei utero-placentare, teorie dezvoltată în perioada 1914—1924 și care, sub o altă variantă, și-a menținut valabilitatea pînă în prezent. Amintind doar de rolul creșterii rezistenței de scurgere a sîngelui în uter, idee emisă de Beker în 1929, saltul calitativ în domeniul clarificării noțiunilor de etiopatogenie a eclampsiei este făcut de Page în 1949 (cit. 4), care demonstrează, pentru prima dată, existența unei activități presoare la nivelul extractelor placentare. Diferitele modele experimentale propuse și realizate în vederea creării ischemiei utero-placentare, vin în sprijinul acestei idei. Intervenția ulterioară a sistemului renină-angiotensină, a aldosteronului, a hormonilor specifici sarcinii, pînă la rolul prostaglandinelor și implicațiile sistemului de coagulare vasculară diseminată, reprezintă etapele ultime în evoluția noțiunilor cu privire la hipertensiunea arterială specifică sarcinii.

Nomenclatură, clasificare : De la prima denumire, cea de „eclampsism“ definită de Bar (cit. 5) ca manifestări patologice neconvulsive din cea de a doua jumătate a sarcinii, numeroase alte denumiri au fost propuse pentru a defini acea stare patologică apărută în cursul unei sarcini, constînd din : edeme, albuminurie și hipertensiune arterială, avînd ca manifestare paroxistică, uneori, crizele convulsive de tip clonico-tonic. Printre acestea, amintim doar, termenul de *toxicoză gravidică*, *albuminurie de sarcină* (Magnin) (cit., 5), *disgravidie* (Dumont) (cit. 5), *preeclampsie*, *toxemie gravidică* (Lacomme) (cit. 5), *sindrom vasculo-renal gravidic* (Merger) (cit. 5). În sfîrșit, Școala de la Lausanne rămîne la denumirea de *nefropatie gravidică primară* (5), dat fiind prezența constantă a manifestărilor renale, iar școala germană adoptă termenul unic de *gestoză* (tabelul 1). Denumirile diferite fac ca și clasificările propuse de

Tabel 1

Nomenclatura gestozelor

Autorul	Denumirea
Bar	„eclampsism“
Magnin	toxicoză gravidică
Dumont	disgravidie
Lacomme	toxemie gravidică, preeclampsie
Merger	sindrom vasculo-renal gravidic
Școala de la Lausanne	nefropatie gravidică primară
Școala germană	gestoză

(după P. Bloch, 1968).

diverșii autori să fie diferite unele de altele. În raport cu momentul apariției, orice hipertensiune arterială din cursul sarcinii este privită sub două aspecte :

ca manifestare specifică sarcinii, în strînsă legătură cu aceasta, avînd ca traducere clinică majoră, eclampsia și preeclampsia și

ca boală independentă de sarcină, coexistînd doar cu aceasta (2, 6, 7, 8). Dacă în privința hipertensiunii arteriale preexistente sarcinii, există în literatură un consens unanim privind agravarea acesteia în cursul evoluției sarcinii, în cazul hipertensiunii arteriale specifice sarcinii există încă numeroase controverse, privind entitățile sale clinice și formele de încadrare nosologică. Astfel, spre exemplu, în clasificarea lui Magnin (cit. 5) hipertensiunea arterială este privită ca o componentă obligatorie a nefropatiei gravidice, pe cînd în clasificarea lui Dumont (cit. 5) ea apare ca o formă de criptogestoză, în cazul în care nu se însoțește de albuminurie, sau ca manifestare a nefropatiei gravidice, în cazul existenței și a albuminuriei. În sfîrșit, eclampsia este privită ca o manifestare unică, atît a hipertensiunii specifice sarcinii, cît și a oricărei alte forme de hipertensiune preexistentă, agravată sau neglijată în cursul sarcinii. Singura deosebire de terminologie poate fi cea de eclampsie pură și supraadăugată („Pfropfgestose“). Din multitudinea clasificărilor existente, redăm clasificarea lui Douglas și Haynes (2), pe care o considerăm ca fiind cea mai completă și exactă (tabel 2).

În cele ce urmează vom folosi în special termenul de gestoză EPH, propus și adoptat la al II-lea simposion de gestoze (octombrie 1972). La cele două entități de hipertensiune arterială deja discutate, s-ar mai putea adăuga o a treia formă, cea de hipertensiune arterială recidivantă, cu manifestări periodice numai în cursul sarcinilor și cu dispariție completă în perioadele dintre sarcini. Potrivit părerii lui Tcherdakoff (10) ea s-ar datora fie unei anomalii vasculare materne, pe care sarcina o evidențiază, fie unei tulburări de tonus sau dinamică uterină.

Morfopatologie. Existența aproape constantă a edemului și albuminuriei în cursul gestozelor, a atras atenția în special asupra rinichiului, privit ca „*victimă*“ sau cauză a acestora. Încă în urmă cu 50 ani Lohlein (cit. 11) descrie o formă de leziune glomerulară neobișnuită, la femeile moarte de

Tabel 2

Clasificarea hipertensiunilor din cursul sarcinii

I. Afecţiuni specifice sarcinii
- *A. Preeclampsia*
  - 1. forma medie
  - 2. forma gravă
- *B. Eclampsia*

II. Afecţiuni nespecifice sarcinii
- A. *Hipertensiunea arterială esenţială*
  - 1. forma benignă (comună)
  - 2. forma malignă (accelerată)
- B. *Afecţiuni renale cu hipertensiune secundară*
  - 1. glomerulonefrite
    - a. acute
    - b. cronice
  - 2. glomeruloscleroza intercapilară
  - 3. hipertensiunea renală
    - a. hipoplazia renală congenitală
    - b. leziuni obstructive
    - c. ocluzii vasculare renale
- C. *Alte cauze*
  - 1. feocromocitomul
  - 2. coarctaţia de aortă
  - 3. tulburări neuro-psihice

(după Douglas, Hynes, 1969)

eclampsie, denumită ulterior leziune glomerulară de tip toxemic. Cu ajutorul microscopului optic aceste leziuni sînt plasate în categoria glomerulitelor membranoase acute (20). Studiile de microscopie electronică au stabilit natura exactă a acestor leziuni, fiind împărţite în 3 categorii: (fig. 1)

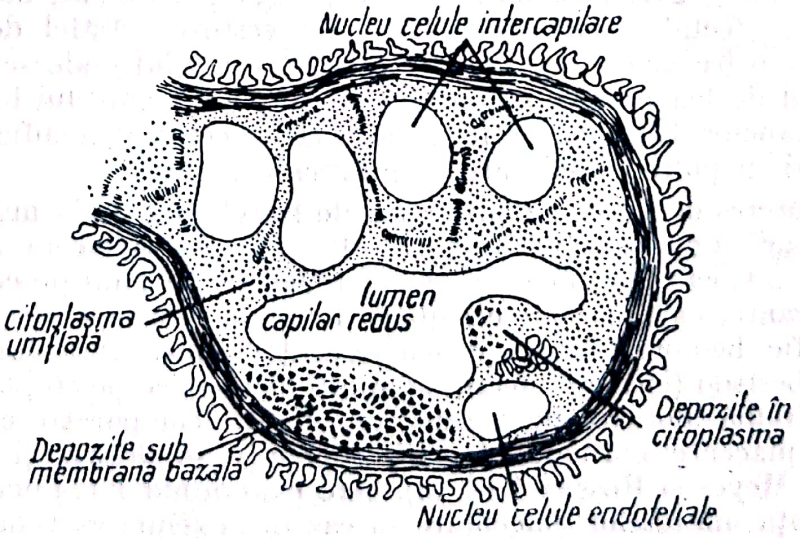


Fig. 1. **Prezentare schematică a celor 3 tipuri de leziuni histologice renale din gestoză** *(după Mc. Cartney Ch. 1964).*

umflarea și lărgirea citoplasmei celulelor endoteliale cu apariția de vacuole în interior ;

dezvoltarea unui depozit amorf în interiorul acestei citoplasme umflate și sub membrana bazală, între aceasta și citoplasma endotelială : uneori aceste depozite se pot găsi și între celulele intercapilare și membrana bazală. Deși natura exactă a acestui depozit amorf nu este cunoscută, se acceptă astăzi, foarte probabil ca fiind fibrină, celulele intercapilare avînd în acest sens rolul de suport structural ;

creșterea spațiului intercapilar, în mod normal foarte mic, printr-o sporire a masei citoplasmatice a celulelor intercapilare și chiar o creștere aparentă a numărului lor (fig. 2).

De un interes deosebit în aceste condiții este puncția biopsie renală care pe de o parte este în măsură de a evidenția deci prezența acestor leziuni caracteristice, iar pe de altă parte de a aprecia gradul de reversibilitate a lor ; în același timp ajută, ca unică metodă posibilă la tranșarea diagnosticului, adesea foarte dificil, între o gestoză și alte forme de hipertensiune preexistente sarcinii, cum ar fi în special glomerulonefrita difuză cronică, adesea latentă, necunoscută de pacientă, pielonefrita sau hipertensiunea arterială formă malignă, în special. În absența acesteia, așa cum afirma recent Mc. Cartney (1972) (11), diagnosticul de gestoză rămîne eronat în circa 30% din cazuri. Asupra riscurilor pe care le comportă în cursul sarcinii, părerile oscilează de la un optimism deplin pînă la un abstenționism complet ; oricum puncția biopsie renală rămîne o metodă obligatorie de diagnostic cel puțin imediat postpartum sau în următoarele 6 luni (14).

Prezența concomitentă de trombi și leziuni de necroză la nivelul capilarelor glomerulare și a arteriolelor, alături de depozitele de fibrină amintite (11, 12, 13) ar fi un argument împotriva vechii concepții, potrivit căreia aceste modificări histologice s-ar datora spasmului vascular particular sarcinii ; ele ar reprezenta de fapt, conform părerii lui Fahr, Schorl și Mc. Kay (15) consecința coagulării vasculare diseminate, proces constant întîlnit în cursul gestozelor EPH. Existența acestui proces generalizat, face ca și alte organe să fie afectate morfologic în cursul gestozei. Astfel de modificări se întîlnesc cu o frecvență mai mare la nivelul ficatului unde se semnalează adesea leziuni de hemoragie periportală cu stagnarea sîngelui la nivelul celulelor cordoanelor hepatice și necroza acestor celule ; modificări similare se pot întîlni în pulmon, miocard, suprarenale (18).

De un interes deosebit sînt modificările histologice de la nivelul placentei, unde apar numeroase infarcte (17, 19). Studiul acestora aparține lui Sheehan (cit. 14) care consideră că ele s-ar datora fie unui proces de endarterită obliterantă, care închide circulația fetală spre zonele afectate (infarctele albe), fie hemoragiilor și degenerescenței vilozitare (infarctele roșii). Dixon și Robertson (cit. 16), efectuînd studii histologice pe 36 placente, biopsiate la cezariană, notează modificări importante, comparativ cu un studiu martor, de placente normale. Aceeași concluzie se degajă și din studiile efectuate de Meyer și Rossier (cit. 16), care examinînd 1 174 placente, apreciază incidența infarctelor placentare în caz de toxemie ca fiind de 17,5%, față de 2% la placentele normale. Arterele miometrului prezintă o hiperplazie a intimei și mediei, de grade diferite în funcție de severitatea bolii,

Scanned with OKEN Scanner

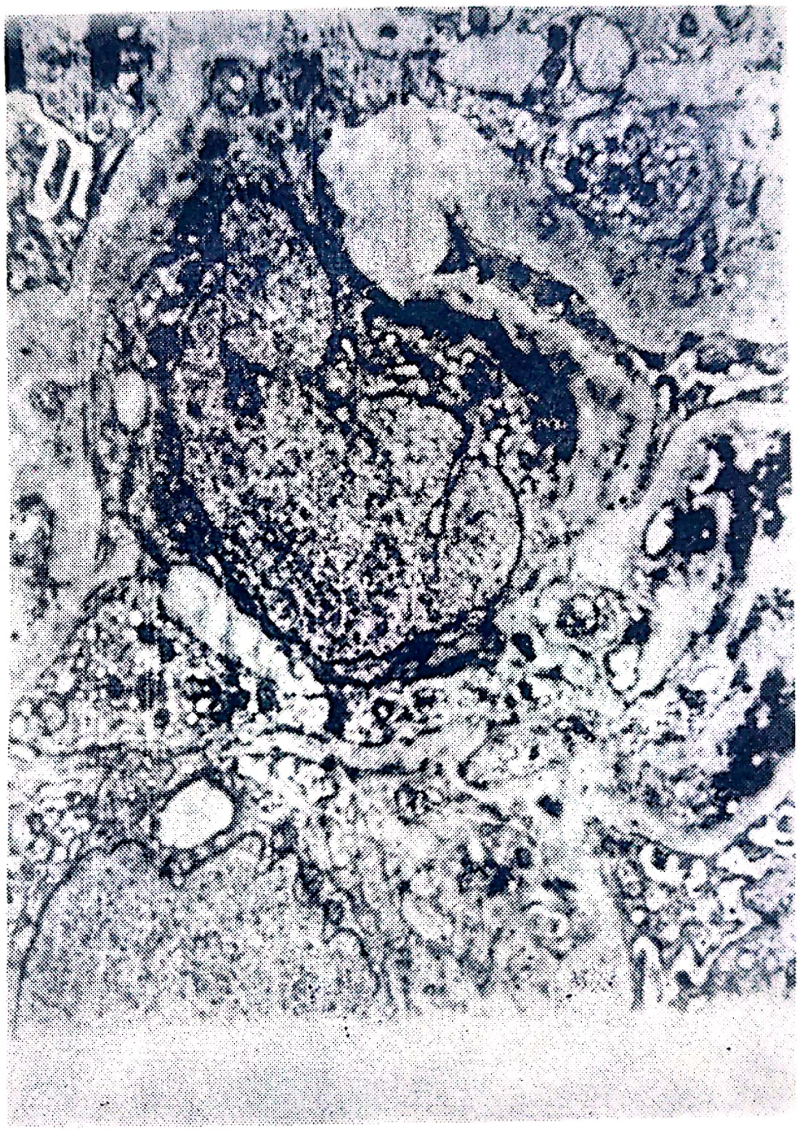


Fig. 2. Modificări histologice renale în gestoză. Microscopie electronică. Citoplasma celulelor endoteliale este umflată, cu vacuole în interior ; depozit amorf sub membrana bazală (după Mc. Cartney Gh., 1964)

Scanned with OKEN Scanner

cu o sporire a țesutului conjunctiv în toți pereții vaselor, stenoze importante și uneori chiar obliterarea completă a lumenului. Modificările arteriolelor deciduale sînt paralele cu cele din miometru.

Patofiziologie: Anumite particularități ale suferinței, cum ar fi de exemplu: apariția după săptămîna 24 de evoluție a sarcinii, afectarea cu precădere a primiparelor, posibilitatea de existență și în cursul sarcinilor fără făt (mola hidatiformă), reversibilitatea tabloului clinic postpartum, anumite forme recidivante în cursul sarcinilor următoare, sînt probleme încă incomplet lămurite, ceea ce ar face ca, conform părerii lui Douglas (2) „toxemia gravidică să fie considerată o boală a teoriilor".

De la vechea teorie toxică și pînă la actualele concepții privind mecanismul producerii și apariției gestozei EPH, istoria cunoașterii a parcurs un drum lung. În prezent, vorbind despre fiziopatologia gestozei și a hipertensiunii gravidice în special, e necesar a discuta următoarele mecanisme implicate:

1. *Sistemul renină-angiotensină:* a) modificări în cursul sarcinii normale: Cercetarea activității reninei plasmatice prin metoda Helmer, a arătat că în cursul sarcinii normale ar exista o creștere progresivă a concentrației plasmatice a reninei și implicit a angiotensinei II care ar atinge un prag maxim la începutul trimestrului III. Din acest moment pînă la naștere s-ar înregistra o scădere a acesteia, fără a se atinge însă nivelul antepartum. În cursul nașterii și imediat în orele următoare (24—48 h) nivelul reninei suferă o nouă creștere, pentru ca în 5—7 zile postpartum să scadă definitiv pînă la valorile anterioare sarcinii. Concentrația crescută a reninei plasmatice se însoțește și de o creștere a substratului—angiotensinogenul—creștere progresivă și constantă pînă la sfîrșitul sarcinii (Helmer și Judson) (cit. 21). Paralel cu creșterea activității reninei plasmatice, în sarcina normală, ar exista și o creștere a activității angiotensinazice, egală pe tot parcursul sarcinii și care ar dispare imediat postpartum. Această constatare a permis lui Klauss și Vorher, și recent lui Morandini și Mangioni (cit. 21), să afirme că principala sursă de angiotensinază ar fi placenta; această activitate nu pare a fi însă crescută în cursul sarcinii molare.

Răspunsul la întrebarea în legătură cu creșterea activității reninei plasmatice în cursul sarcinii normale l-ar putea da afirmația potrivit căreia ar exista un exces de renină, produs fie de rinichiul matern, fie avînd o origine extrarenală. Constatarea experimentală a lui Corden și colaboratorii (cit. 21, 22), care au obținut dispariția activității reninei plasmatice la iepurii binefrectomizați dar menținerea acesteia în caz de graviditate, este un argument în favoarea originii extrarenale a acesteia. Ca surse bănuite din acest punct de vedere, se poate discuta uterul gravid (22) care ar produce o substanță vasopresivă asimilată cu renina sau angiotensina, sau mai curînd complexul utero-placentar (23). Studiile experimentale ale lui Stakemann și Hunter (cit. 21) și ale lui Symonds și colaboratorii, care au obținut formare de renină in vitro prin culturi de chorion și miometru, atestă acest adevăr. Mai mult, ar exista și posibilitatea de transformare a celulelor musculare netede ale uterului în celule granulate, capabile de a secreta renină. Renina astfel produsă ar fi reținută în oarecare măsură, înainte de a fi

liberată în torentul circulator, de către membrana deciduală și acumulată în cavitatea amniotică. De asemenea, s-ar părea că însuși rinichiul fetal poate reprezenta o sursă extrarenală de renină. Deși recunoscută de către Hodari, care demonstrează la animalul de experiență prezența granulațiilor juxtaglomerulare ale rinichiului fetal, precum și de constatarea unei diferențe de concentrație a reninei în arterele ombilicale (sînge venos fetal) față de venele ombilicale (sînge din complexul utero-placentar), ea rămîne însă o sursă incertă, contestată de Geelhold și alții (24).

Fără a minimaliza rolul complexului uter-placentă-făt în producerea de renină, anumite constatări și argumente cum ar fi: menținerea unei concentrații crescute de renină în primele 2 zile postpartum după delivrare, influențarea producției de renină prin testele clasice de sensibilizare-ortostatism, regim desodat — fac să acordăm rinichiului matern locul principal în producerea de renină în cursul sarcinii. Această creștere s-ar datora pe de o parte acțiunii directe exercitate de hormonii estrogeni și progesteron, dar mai ales condițiilor hemodinamice realizate prin compresiunea venei cave inferioare de către uterul gravid (26). Paradoxul creat prin reducerea activității reninei plasmatice în cursul trimestrului III de sarcină s-ar explica se pare prin reducerea steroizilor hormonali, a căror secreție scade spre sfîrșitul sarcinii, ameliorarea presiunii de perfuzie în arterele renale consecutiv hipervolemiei produse (25, 27, 28), precum și unei creșteri a activității angiotensinazice. Accentuarea factorului mecanic de compresiune a venei cave inferioare, produs în cursul contracțiilor și eforturilor expulsive precum și hiperproducția de substanțe catecolaminice legate de emoție și stress fac ca în cursul travaliului activitatea reninei să crească pentru scurt timp. Mai mult decît atît, există unele păreri îndrăznețe conform cărora angiotensina ar avea un anume rol ocitocic, intervenind astfel în declanșarea travaliului.

În concluzie, creșterea activității reninei plasmatice este o realitate de necontestat în cursul sarcinii normale (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35). Totuși aceasta rămîne în limite „fiziologice" deoarece nu antrenează niciodată hipertensiune arterială. Fenomenul s-ar datora în parte creșterii concomitente a activității angiotensinazice (38), care ar anihila excesul de angiotensină produs, dar mai ales reducerii activității vasopresoare a angiotensinei (36, 37) printr-un fenomen de tahifilaxie, secundar probabil unei saturări a receptorilor specifici. În plus, conform părerii lui Chesley și Tepper (cit. 21) progesteronul ar diminua efectul renal al angiotensinei.

b) Modificări în cursul gestozei EPH: Modelele experimentale care au reușit a reproduce la animalul de experiență hipertensiunea arterială gravidică, specific umană, prin realizarea unei ischemii uterine acute (clampajul aortei sub originea arterelor renale) procedeul Ogden (1940) sau a unei ischemii cronice folosind banda de teflon — procedeul Hodari și Hodgkinson — au condus la ideea logică a intervenției sistemului renină-angiotensină în producerea toxemiei gravidice (cit. 49, 50, 51). În aceeași ordine de idei, Hodari (cit. 21) afirmă că hipertensiunea arterială gravidică s-ar datora unei hiperproducții de renină din partea rinichiului fetal sub efectul unei ischemii uterine cronice; ar fi deci după afirmația sa „o hipertensiune renală fetală cu răsunet matern!". Aceeași idee, a intervenției sistemului re-

nină-angiotensină (52) este atestată și de o serie de date din clinica umană, cum ar fi:

relația directă între ischemia placentară și apariția gestozei prin reducerea fluxului sanghin placentar; cercetarea acestuia folosind metoda unui trasor radioactiv (xenon 133) a arătat reducerea fluxului placentar în cursul gestozelor cu circa 50% față de sarcinile normale (39);

existența gestozei se însoțește întotdeauna de leziuni degenerative placentare, cu reducerea sintezei hormonale;

se asistă adesea la o dispariție spectaculară a manifestărilor gestozei după moartea fătului sau expulzia placentei;

factorii de compresiune utero-placentară ca: sarcina gemelară, mola hidatiformă (53), polihidramniosul, sînt factori predispozanți ai gestozelor.

Cercetarea activității reninei plasmatice și a angiotensinogenului în cursul gestozei a arătat întotdeauna valori crescute, dar care nu depășesc cu mult valorile din cursul sarcinii normale. Un caz particular l-ar constitui asociația gestozei cu incompatibilitatea de Rh, unde într-adevăr nivelul reninei plasmatice ar depăși cu mult valorile din cursul sarcinii normale. Ceea ce ar caracteriza însă hipertensiunea gravidică ar fi, conform părerii avizate a lui Brown, Bonnard, Helmer (cit. 21) o creștere a reactivității vasculare față de răspunsul presor al angiotensinei și noradrenalinei. Aceasta s-ar datora unei sensibilizări a vaselor indusă de însăși gonadotrofina corială (40); o explicație mai puțin admisă, ar fi și aceea a reducerii activității angiotensinazice din partea placentei ischemiate (41), idee încă discutată. (fig, 3)

2. *Aldosteronul* a) Modificări în cursul sarcinii normale. Conform părerii lui Gordon și Gray (cit. 21), sarcina normală antrenează o creștere a secreției de aldosteron pe toată perioada sa, cu revenire la normla în primele zile postpartum. Această creștere se datorește în parte creșterii activității reninei plasmatice, principala cale de stimulare a secreției de aldosteron, dar în același timp acțiunii hormonilor specifici sarcinii, estrogenii și progesteronul, precum și unui răspuns exagerat al corticosuprarenalei față de restricția sodată (42, 43, 44, 46, 48). Dacă acțiunea estrogenilor este sinergică cu cea a aldosteronului în ceea ce privește retenția de sodiu, fiind considerați un factor de stimulare a secreției hormonului mineralocorticoid, progesteronul, prin efectul său natriuretic, este considerat de fapt un antagonist

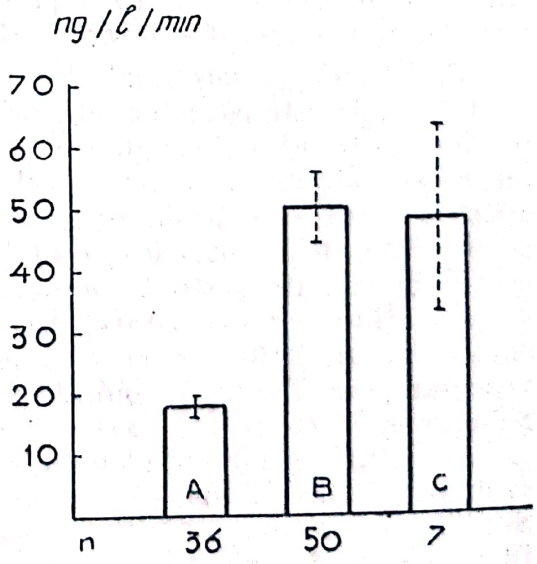


Fig. 3. Renina plasmatică în sarcina normală și în gestoză. A — lot martor B — gravide normotensive; C—gestoză *(după Friedberg V., Schmith AW. 1974).*

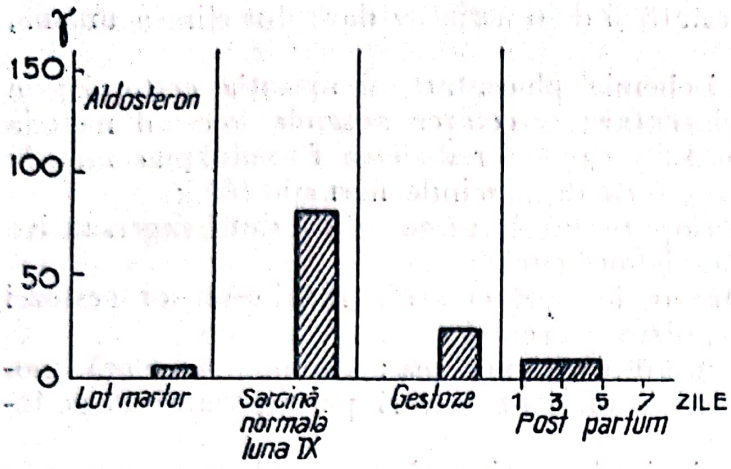


Fig. 4. Excreția urinară de aldosteron pe zi în sarcina normală și în gestoză, urmărită înainte și după naștere *(Friedberg V. 1974).*

fiziologic al aldosteronului. Cu toate acestea, indirect, el va stimula secreția de aldosteron prin intermediul sistemului renină-angiotensină, prin mecanism de feed-back, întreținut de însuși efectul său natriuretic (45). Deși există, incontestabil, un echilibru între factorii ce guvernează retenția și pierderea de sodiu, sarcina normală se antrenează totuși spre un bilanț sodat pozitiv. Aceasta ar explica acumularea a 500—700 mEq sodiu, în tot cursul sarcinii.

b) Modificări în cursul gestozei EPH. În acest caz asistăm la o exagerare a modificărilor fiziologice descrise anterior; problema nu trebuie privită atît prin prisma unei produceri exagerate de aldosteron (46,48), mai ales că nici sistemul renină-angiotensină nu este foarte modificat, ci mai ales prin imposibilitatea de contrabalansare a efectelor acestuia din partea progesteronului, a cărui secreție este mult redusă în cursul toxemiei, consecutiv ischemiei placentare (fig. 4). În aceste condiții retenția de sodiu odată produsă, rinichiul este incapabil de a mai controla eliminarea acestuia; ea va interveni ca o verigă secundară, în menținerea și permanentizarea hipertensiunii arteriale, fără ca hipernatremia să fi reușit vreodată să inducă prin ea însăși apariția gestozei (Erlich, cit. 21).

3. *Coagularea vasculară diseminată* și gestoza: Ultima perioadă a sarcinii normale este caracterizată printr-o tulburare a echilibrului homeostatic privind procesul de coagulare și fibrinoliză, în sensul unei tendințe spre hipercoagulabilitate. Acest dezechilibru, ar favoriza în condiții patologice, apariția unui proces de coagulare intravasculară diseminată. Coroborînd aceste date, deja cunoscute, cu tipul leziunilor histologice de la nivelul placentei în caz de gestoză, dominate de infarcte, depuneri de fibrină la nivelul spațiilor intervilozitare, degenerescență a trofoblastului Mc. Kay (15), elaborează în 1953, teoria sa privitor la rolul coagulării diseminate intravasculare, ca factor răspunzător de producerea gestozei. Ulterior, Page, Schumann și Geier (cit. 54) stabilesc existența acelorași leziuni histologice și la nivelul capilarelor glomerulare, în pereții cărora ar exista un important depozit de fibrină, care ar antrena secundar restul leziunilor existente. Studiile de microscopie electronică au dovedit structura acestei substanțe fibrinoide de depozit, fiind reprezentată de macromolecule, parțial polimerizate de criofibrinogen. Acest criofibrinogen s-a pus în evidență, la gravidele cu gestoză, în sîngele circulant, fiind o proteină cu proprietăți chimice și electroforetice identice cu ale fibrinogenului, obținut prin expunerea plasmei la + 4°C. Consecința fiziopatologică a acestui substrat lezional este

scăderea filtratului glomerular, prin irigație deficitară. Apreciat de Mc. Kay ca un fenomen Schwartzman generalizat, iar de către Reid ca o adevărată coagulopatie de consum (55), secvența modificărilor produse ar fi următoarea: consecutiv ischemiei placentare se produce stază în spațiul intervilos, hipercoagulabilitatea sîngelui placentar cu depunere de fibrină pe vilozități; secundar acesteia se produc leziuni de degenerare a sinciţiotrofoblastului cu liberare de tromboplastină și alți factori de coagulare. Aceasta va favoriza apariția de microtrombi în circulația generală cu depunere ulterioară la nivelul vaselor renale, hepatice etc. Hipofibrinogenemia, trombocitemia și scăderea activității sistemului fibrinolitic, apar ca fenomene de însoțire a procesului de coagulare diseminată. Secundar modificărilor plachetare se va produce liberare de fosfatază acidă, precursori ai fosfolipidelor precum și substanțe cu rol vasomotor ca serotonina și histamina.

4. *Histerotonina.* În anul 1960 Hunter (56) și Howard (68) au izolat din uterul gravid o substanță cu proprietăți vasopresoare, pe care au numit-o *histerotonină.* Ulterior, s-a demonstrat prezența sa în special în lichidul amniotic și deciduă. În felul acesta, autorii ar explica patogenia eclampsiei în postpartum prin persistența țesutului decidual, fapt confirmat și de efectul favorabil terapeutic obținut prin chiuretaj uterin. Natura exactă a acestei substanțe nu este bine precizată, ea putînd fi ușor asemănată cu renina, angiotensina, histamina (57), sau altă substanță. De asemenea, se discută dacă uterul este locul de formare sau numai de stocaj al acesteia. După entuziasmul inițial, în prezent rolul său pare a fi mai mult ipotetic.

5. *Factorul endocrin* (estrogenii, progesteronul și gonadotrofina corială). Fără a determina prin ei înșiși apariția gestozei, intervin ca factori secundari, după un mecanism deja amintit (58).

6. *Catecolaminele.* În cursul sarcinii normale, precum și în caz de apariție a gestozei, nivelul de secreție a substanțelor catecolaminice nu depășește valorile anterioare sarcinii. În cazul gestozelor, se vorbește însă de o sporire a activității presoare a acestora; după părerea lui Hillarp și Holander (cit. 16), relația s-ar stabili prin intermediul ATP-ului, cunoscut fiind faptul că 4 molecule de noradrenalină se leagă la o moleculă de ATP, la nivelul țesuturilor, realizînd astfel forma inactivă a substanțelor catecolamine. În cazul creșterii utilizării ATP-ului (efort fizic), sau modificării metabolice ale acestuia, ar rezulta o inactivare mai înceată a noradrenalinei și de aici o exagerare a răspunsului vasoconstrictiv.

7. *Hormonul antidiuretic.* Prezența constantă a edemelor în cursul sarcinii patologice, complicată de gestoză, s-ar datora conform părerii lui Ham și Landis (cit. 2) unui substrat antidiuretic, izolat din placenta gravidelor cu gestoză, inexistent la gravida normală. De asemenea același principiu s-ar elimina în cantitate sporită și în urina acestor gravide. Substratul nu ar fi întrutotul identic cu hormonul antidiuretic retrohipofizar.

8. *Factorul hipotensor placentar.* Placenta normală ar conține un factor hipotensor (4) de tipul prostaglandinei A (PGA_1) care prin diminuarea fluxului sanghin medular în favoarea celui cortical suprarenal, ar determina o inhibiție a secreției de renină și aldosteron. De asemenea prin efect vascular direct ar contracara efectele presive ale angiotensinei. Ischemia placentară ar duce la reducerea acestui factor fiziologic.

Scanned with OKEN Scanner

9. *Intervenția unui factor imunologic* (ipotetic ?). Conform părerii lui Cavallo (59), emisă în 1971, ar fi posibil ca în gestoză să existe un antigen specific sinciţiotrofoblastic, în curentul sanghin matern, care ar duce la apariţia unui anticorp specific (60). Ideea rămîne doar în stadiu de ipoteză, neverificată, în legătură cu o reacţie imunologică particulară a anumitor persoane.

Diferitele mecanisme amintite în producerea gestozei, multe din ele intricate, permit a se vorbi în prezent de o concepţie plurifactorială în patogenia gestozei EPH, sau printr-o analogie cu hipertensiunea arterială esenţială de o teorie a „*mozaicului*" (Page). Primul movens rămîne ischemia utero-placentară, survenită în condiţiile unui dezechilibru între necesităţile create de uterul gravid şi posibilităţile de irigaţie existente (61—67). Aceasta va avea două urmări imediate şi firești : pe de o parte antrenarea procesului de coagulare intravasculară, produs în etapele menţionate mai sus, şi al cărui rezultat final vor fi leziunile histologice ce conduc la ischemie tisulară, iar pe de altă parte stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Recent, Speroff (4) arată că ischemia utero-placentară ar stimula producerea de renină la nivelul complexului utero-placentar şi al rinichiului fetal cu formare de angiotensină activă. Consecinţa directă va fi stimularea secreţiei de aldosteron la nivelul corticosuprarenalei şi vasospasmul generalizat, cu creşterea tensiunii arteriale şi apariţia ischemiei renale. La acesta din urmă concură şi leziunile histologice amintite, cu depunere de fibrină la nivelul capilarelor glomerulare. Ischemia renală, la rîndul său, va duce la o diminuare a filtratului glomerular şi respectiv a sodiului filtrat. Toate acestea vor explica în final, hipersecreţia de renină, de data aceasta la nivelul rinichiului matern, precum şi apariţia edemului şi proteinuriei (fig. 5).

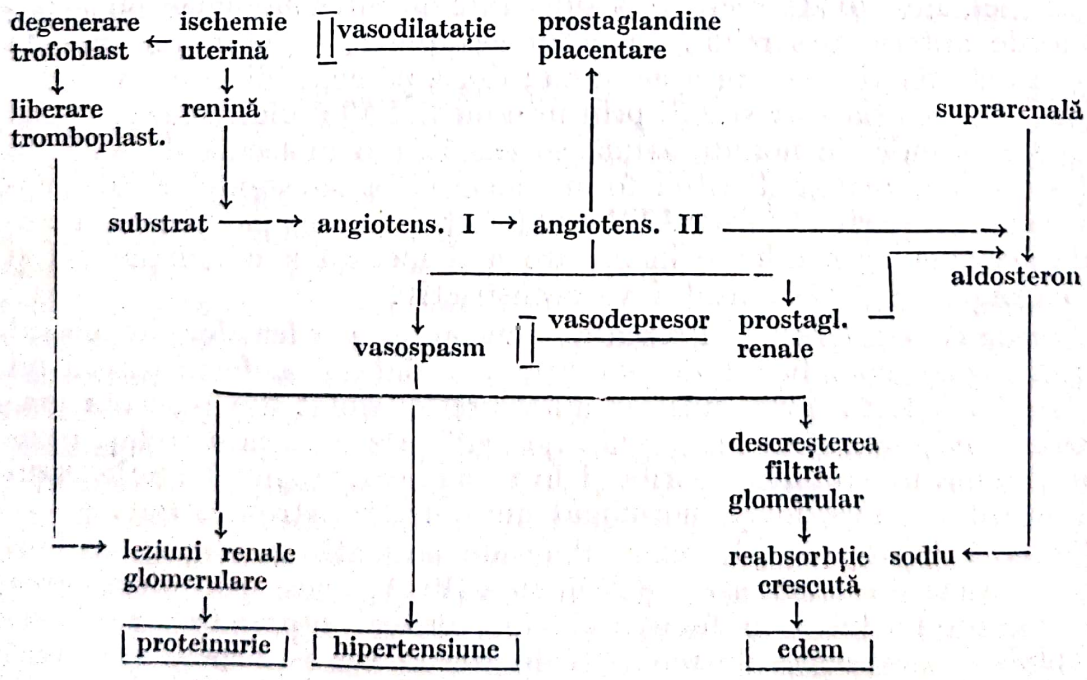


Fig. 5. Mecanismul patogenic al gestozei, generat de ischemia uterină, ca primă modificare survenită *(după Speroff L., 1973)*.

Tablou clinic. Sarcina prin ea însăși nu modifică valorile tensionale la o gravidă anterior normotensivă. Se notează doar o ușoară tendință de scădere a acesteia în cursul trimestrului II de evoluție, în legătură probabilă cu circulația utero-placentară existentă, cu revenire însă la valorile inițiale spre sfîrșitul sarcinii. În atare condiții, noțiunea de hipertensiune arterială se acceptă în cazul unor valori tensionale ce depășesc 140/90 mmHg, sau în cazul în care apare o creștere a tensiunii arteriale sistolice cu 30 mmHg și a celei diastolice cu 20 mm peste valorile anterioare sarcinii. De asemenea, sarcina normală nu antrenează niciodată apariția albuminuriei. Un edem, adesea la membrele inferioare, poate fi notat în cursul trimestrului III, ca expresie a tulburărilor de hemodinamică, fără a avea însă o semnificație patologică. Revenind la hipertensiunea arterială specifică sarcinii, se poate afirma că incidența acesteia este în jur de 6—10% din totalul sarcinilor (16, 42, 47, 68), iar accidentul eclamptic, complicație majoră și gravă a scăzut pînă în jur de 0,05% din totalul gravidelor cu gestoză EPH. Privitor la repartiția diferitelor tipuri de hipertensiune în cursul sarcinii, Pickering, în 1968 (16) publică două statistici comparative a două spitale din Londra și respectiv New York, în care incidența hipertensiunii arteriale specifice sarcinii ocupă locul dominant între 25—72,1% din cazuri.

În forma sa clasică, gestoza prezintă un trepied simptomatic caracteristic:

1. *Hipertensiune arterială* cu valori menționate mai sus, apărută după săptămîna 24 de evoluție a sarcinii, de obicei de tip sistolo-diastolic, antrenînd ca simptome subiective cefaleea, în special occipitală, tulburări de vedere, vertij. Adesea asimptomatică, poate fi descoperită cu ocazia unei consultații prenatale efectuate. Fără un tratament adecvat, ea crește, de obicei progresiv, pînă la naștere, cu revenire însă la valori normale imediat postpartum.

2. *Proteinuria*, apreciată diferit ca frecvență de diferiții autori, întovărășește hipertensiunea arterială într-o proporție de 64%, după Dexter și Weiss (cit. 16). În general modestă, sub 2,5 g /24 h, în formele grave poate ajunge pînă la valori importante de 5g /24 h sau chiar mai mult (69). Același caracter de reversibilitate postpartum se poate atribui și albuminuriei. Nu se notează niciodată invazia seroaselor. Deși J. J. Brown (cit. 16) consideră că, de obicei, albuminuria precede apariția hipertensiunii arteriale, Weiss și Dexter (cit. 16) într-un studiu efectuat pe 50 gravide cu gestoză, găsesc că proteinuria a precedat instalarea hipertensiunii numai în 4 din cazurile studiate, a urmat ca moment de apariție, în 32 cazuri și a coincis cu hipertensiunea arterială în 14 cazuri.

3. *Edemul*, ca o consecință firească a retenției hidrosaline și albuminuriei, se întîlnește constant în toate formele de gestoză. Cel mai frecvent retromaleolar și la față, poate deveni generalizat, în formele severe ale bolii.

Cei doi factori fiziopatologici: retenția de sodiu și vasoconstricția, permit, conform părerii lui Finnerty (70), delimitarea a două faze în evoluția tabloului clinic al gestozei:

a) faza *retenției sodate*, avînd ca unică manifestare edemul, cu caracterele descrise mai sus;

b) faza *retenției de sodiu* și *vasoconstricție*, care urmează celei dintîi și cînd edemul va fi însoțit de albuminurie și hipertensiune arterială. Creșterea tensiunii arteriale nu este asociată cu creșterea debitului cardiac, ci se datorește creșterii rezistenței periferice, de unde și valoarea diastolicei constant crescută. Consecințele imediate ale vasoconstricției asupra arterelor cerebrale, retiniene, renale și periferice sînt ilustrate conform părerii lui Brest și Moyer (42) în tabelul de mai jos.

Tabel 3

Consecințele imediate ale vasoconstricției asupra arterelor cerebrale, retiniene, renale, periferice

Organul	Consecința
creier	ischemie cerebrală → comă, convulsii
ochi	spasm al arterelor retiniene, edem
periferie	vasoconstricție → tahicardie generalizată → hipertensiune arterială
rinichi	scăderea filtratului glomerular → oligurie

(Brest, Moyer, 1968)

De o capitală importanță în diagnosticul gestozei EPH, precum și în aprecierea potențialului său evolutiv, este examenul fundului de ochi. Dacă în faza simplei retenții sodate, asistăm la modificări generate numai de edem, retina căpătînd acel aspect umed, strălucitor, creînd falsa impresie de peliculă fină de fluid ce acoperă întreaga suprafață, în stadiul al II-lea, cînd se asociază și vasoconstricția, modificările se adresează și vaselor retiniene, în special arterelor care își micșorează calibrul, astfel încît raportul vene/artere de 3/2 sau 4/3 în mod normal, devine 4/1, 8/1 sau chiar 9/1. Deși îngustarea arterelor retiniene prin ea însăși, nu certifică prezența gestozei, aceasta putînd fi întîlnită și în sarcina normală în ultimele luni (71) într-o proporție de 34% din cazuri, precum și în alte forme de hipertensiune arterială preexistente sarcinii, modificările fundului de ochi, evidențiate în special prin angiografie, prin fluorescenă, sînt considerate ca un element de diagnostic precoce. Într-un studiu efectuat pe 500 gravide, Döderlein, în 1960 (71), remarcă următoarele aspecte:

gradul îngustării calibrului arterial este proporțional cu nivelul tensiunii arteriale;

modificările arteriale debutează la periferie, spre cadranul nazal cu extindere spre papilă;

instalarea eclampsiei este anunțată de modificarea rapidă a aspectului retinei cu apariția de hemoragii, exudate și în final deslipire;

modificările sînt rapid reversibile, după naștere, în următoarele 48 ore.

Din cazuistica personală redăm spre exemplificare un caz tipic de gestoză EPH, cu evoluție favorabilă, urmărit o perioadă de 6 luni: bolnava B. Clara, 21 ani (fo nr. 50. 515), secundipară luna a V-a, se internează pentru apariția de edeme palpebrale și retromaleolare foarte importante, cefalee, tulburări de vedere, oligurie. În aceste condiții i se descoperă o

hipertensiune arterială 240/130 mmHg și o albuminurie de 4g/24 ore. Funcția renală parțial alterată (cl. creatinină 75 ml/min. uree, creatinemie normale). La cîteva zile după internare se declanșează avortul, cu care ocazie este diagnosticată de fapt, o sarcină molară. În zilele care au urmat avortului s-a produs dispariția spectaculară a edemelor, cu revenirea spre normal a tensiunii arteriale, astfel că în a 6-a zi postpartum, tensiunea arterială a ajuns la 130/75 mmHg, albumina fiind absentă. Urmărită încă 5 luni de la acest episod, nu s-a mai observat nici o modificare; singura problemă care mai poate fi pusă este aceea a evoluției locale, cunoscut fiind potențialul malign al molei hidatiforme (fig. 6).

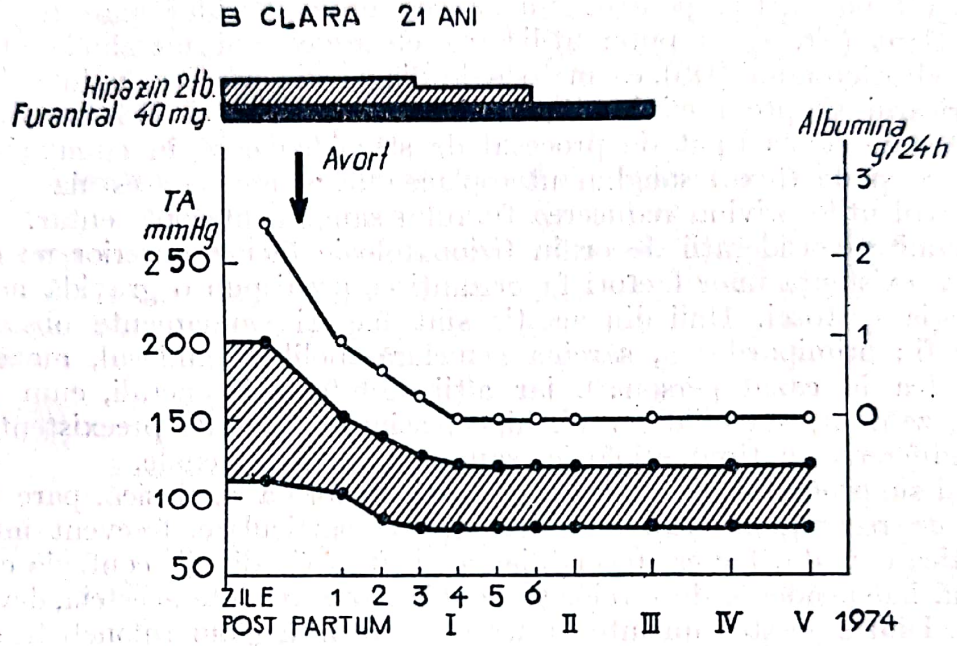


Fig. 6. Obs. personală: sarcină molară și gestoză EPH. Urmărirea tensiunii arteriale și a albuminuriei 6 luni de la avort.

Pentru aprecierea exactă a gravității unei gestoze și a riscurilor iminente, Goecke în 1972 (cit. 4) propune un sistem de codificare a gravității prin introducerea așa-numitului index de gestoză (IG). Folosind sistemul de notație de la 0 la 3 a principalelor simptome: edem, proteinurie, hipertensiune, se obține prin suma celor 3 cifre indexul amintit. Acest index va condiționa în final viitorul gravidei, precum și mortalitatea perinatală (tabel 4). Folosind acest calcul, se disting în funcție de gravitate, 3 grade de gestoză:

Tabel 4

Aprecierea gravității gestozei prin folosirea indexului de gestoză

Simptome	0	1	2	3
edeme de repaus	inexistente	pretibiale	generalizate	—
proteinurie g‰	sub 0,5	0,5—2	2—5	peste 5
TA sistolică mmHg	sub 140	140—160	160—180	peste 180
TA diastolică mmHg	sub 90	90—100	100—110	peste 110

(după Goecke, 1972)

benignă—scor de la 1 la 4 (în medie 70% din totalul cazurilor)
moderată—scor 5—8 (24% din cazuri)
gravă—scor 9 sau peste (6% din cazuri).

Această divizare a formelor evolutive de gestoză este oarecum asemănătoare cu cea propusă de Blobel, în 1970 (8) folosind aceleași criterii de diferențiere.

Vizînd un diagnostic cît mai precoce al gestozelor, în vederea unui tratament cît mai activ, pentru ameliorarea prognosticului matern și fetal, recent Gant (cit. 4) propune utilizarea clearance-ului metabolic al dehidroepiandrosteronului (DS), ca metodă de diagnostic precoce, înainte de apariția oricărui simptom clinic. Cunoscînd că clearance-ul DS în circulația maternă este strîns legat de procesul de steroidogeneză în circulația feto-placentară și de fluxul sanghin uteroplacentar, scăderea acestuia ar putea da indicații utile privind reducerea fluxului sanghin uteroplacentar.

Anumite considerații de ordin fiziopatologic făcute anterior ne permit a discuta existența unor factori favorizanți ce predispun o gravidă normală la apariția gestozei. Unii din aceștia sînt factori eminamente obstetricali cum ar fi: primiparitatea, sarcina gemelară, polihidramniosul, mola hidatiformă (ca în cazul personal), iar alții sînt factori generali, cum ar fi: diabetul zaharat, anemiile severe, hipertensiunea arterială preexistentă sarcinii, indiferent de tipul etiologic sau antecedentele renale.

Deși simptomatologia clinică a gestozei, în forma sa clasică, pare tipică și ușor de recunoscut (72), anumite aspecte particulare, frecvent întîlnite în practica curentă, fac ca uneori diagnosticul să fie dificil, confuzia cu alte afecțiuni, independente de sarcină și de obicei preexistente acesteia, devenind posibilă. Dintre acestea un interes deosebit prezintă glomerulonefrita difuză cronică, pielonefrita cronică și hipertensiunea arterială esențială. În cele ce urmează vom discuta pe rînd aceste aspecte, precum și posibilitățile de diferențiere de care putem dispune în condițiile existenței unei sarcini.

1. *Glomerulonefrita difuză cronică* este agravată de apariția sarcinii; în aceste condiții simptomatologia sa devine evidentă din primul trimestru de evoluție. În plus prezența antecedentelor streptococice nete, coexistența hematuriei microscopice precum și albuminuria, adesea mai puțin importantă ca în cursul gestozei, ajută diagnosticul pozitiv;

2. Dacă pielonefrita acută nu creează nici o problemă, sub aspectul diagnosticului diferențial prin însăși absența hipertensiunii arteriale și prezența semnelor tipice de infecție urinară, *pielonefrita cronică* este considerată pe drept cuvînt o „capcană" de diagnostic. În acest caz, anamneza este fundamentală, prin evidențierea unor episoade infecțioase în antecedente, și a unui reper anatomic deja cunoscut, alături de triada clasică albuminurie, leucociturie, bacteriurie semnificativă. Aceeași remarcă ca și pentru glomerulonefrita difuză cronică, manifestare clinică pregnantă chiar din primul trimestru de evoluție.

3. *Hipertensiunea arterială esențială* este întîlnită în special în cursul sarcinilor multipare, la persoane cu antecedente familiale hipertensive sau vasculare, manifestată înainte de săptămîna a 20-a de sarcină, uneori chiar din cursul trimestrului I, de cele mai multe ori cunoscută deja de gravidă,

din perioada anterioară sarcinii. În forma sa comună, evoluează fără albuminurie și edeme, fiind variabilă în funcție de eforturi fizice, emoții etc. (73, 74).

Celelalte forme de hipertensiune arterială secundară, sînt mai greu de confundat cu gestoza, dat fiind tabloul clinic cu totul particular și caracteristic; excepție face doar feocromocitomul, unde de cele mai multe ori diagnosticul este eronat, din lipsa posibilităților de explorare impuse de sarcină și a unor manifestări clinice cu totul atipice, în cursul sarcinii (75).

Principalele elemente de diagnostic diferențial între entitățile clinice enunțate mai sus sînt prezentate rezumativ în tabelul care urmează.

Tabel 5

Criterii de diagnostic diferențial între gestoza EPH și alte forme de hta.

Afecțiunea	Antecedente	Debut	Leucocituria	Hematurie	Bacteriurie
glomerulonefrită cr.	streptococice	trim. I	abs.	+	abs.
pielonefrită cr.	pusee acute	trim. I	+	abs.	+
hta esențială	reper anatomic vasculare	trim. I	abs.	abs.	abs.
gestoză EPH	lipsă	săpt. 20	abs.	abs.	abs

Prognostic. În legătură cu prognosticul gestozei EPH, acesta trebuie judecat și apreciat sub două aspecte: prognosticul matern și prognosticul fetal.

a) *matern*: este influențat favorabil de precocitatea diagnosticului; forma gravă de hipertensiune cu encefalopatie sau apariția eclampsiei antrenează moartea gravidei într-o proporție de 50% din cazuri (16). Postpartum există riscul permanentizării hipertensiunii, cu transformare în boală definitivă, sau a apariției recidivelor în cursul sarcinilor viitoare. Astfel Kellog și Gibbert (cit. 16) consideră că instalarea unei hipertensiuni arteriale fixe, ca urmare a unei gestoze, s-ar face într-un procent de 10—40% din cazuri; diferențele statistice dintre cei doi autori sînt condiționate de numărul diferit de cazuri urmărite cît și de perioada de urmărire (6 luni — 12 ani). Referitor la cel de al doilea aspect amintit, caracterul recidivant, Drowne și Dodes (cit. 16) menționează reapariția hipertensiunii arteriale la sarcinile următoare în 31 cazuri, din 141 gestoze urmărite 5 ani. Anumiți parametri cum ar fi: valoarea tensiunii arteriale medii, durata manifestărilor clinice ale gestozei, precum și persistența valorilor tensionale crescute peste ziua 10 după naștere, ar reprezenta „semnale de alarmă" (16) pentru viitorul acestor paciente.

b) *fetal*: foarte rezervat, moartea fătului sau nașterea prematură fiind frecvent întîlnite. După Chesley și Somers (cit. 16) mortalitatea fetală în cursul gestozelor EPH, este apreciată la 33,5% în special pentru acele cazuri, cînd nașterea se declanșează prematur. În situația în care gestoza se complică cu apariția crizelor convulsive de tip eclamptic, mortalitatea fetală crește rapid pînă la 57%, după aceiași autori, prognosticul fiind cu atît mai

sever cu cît perioada dintre apariția primei convulsii și declanșarea nașterii este mai lungă (16). În atare condiții, operația cezariană se impune ca o necesitate absolută, de prim ordin.

Aceeași idee, privitor la mortalitatea fetală și perinatală în cursul gestozelor, se degajă și din analiza unei statistici americane efectuată pe 27.000 nașteri, și în care procentul copiilor născuți morți, sau care au decedat imediat după naștere, a fost de 22%, respectiv 15,8% ; de menționat că aceste cifre nu se referă la mortalitatea din cursul eclampsiei, unde așa cum am menționat, ele sînt mult mai crescute.

Tratament. Atît timp cît gestoza EPH continuă să reprezinte una din cele 4 complicații majore, care grevează prognosticul matern și fetal, aplicarea unui tratament corect și adecvat, atît sub aspect curativ cît mai ales profilactic, rămîne un deziderat permanent.

1. *Tratamentul profilactic* se va adresa în primul rînd gravidelor cu factori de risc cunoscuți și care în cadrul unei dispensarizări corecte, necesită o urmărire foarte strictă chiar de la începutul sarcinii. Pe lîngă controlul repetat, lunar sau bilunar, al tensiunii arteriale și cercetarea albuminuriei, tratamentul profilactic vizează următoarele 3 obiective :

reducerea efortului fizic, a stress-ului, frigului și umezelii ;

regim alimentar echilibrat, cu menținerea unui aport caloric în jur de 2 000 cal./zi ;

combaterea retenției hidro-saline, în special în cursul trimestrului III de sarcină. Deși cunoscut rolul sodiului în patofiziologia gestozei, și de aici efectul binefăcător al medicației diuretice, vechea idee, a profilaxiei „ideale“ (76) a toxemiei gravidice folosind tiazidele, trebuie privită cu oarecare rezervă. Favorizînd natriureza, prin rolul lor inhibitor asupra reabsorbției electrolitice la nivelul tubului distal, salureticile, în speță tiazidele, vor antrena pe de o parte o spoliere în potasiu a organismului matern, cu consecințe asupra fătului (apariția de tulburări de ritm) (77), iar pe de altă parte ar stimula secreția de renină, prin același efect natriuretic, antrenînd astfel întregul sistem RAA (4, 78). Deși problema nu este complet lămurită, recent, Speroff (4) atrage atenția asupra folosirii cu prudență a diureticilor în gestoze, atît profilactic cît și curativ, evitîndu-se abuzul, și mai ales folosirea de rutină a acestora. Cu bune rezultate asupra retenției hidrice, pot fi folosite spironolectonele în doză 100—150 mg/zi.

2. *Tratamentul curativ* vizează scăderea tensiunii arteriale pînă la cifre cît mai apropiate de normal, cu asigurarea însă a unui flux sanghin placentar adecvat, precum și combaterea complicațiilor — encefalopatia hipertensivă sau crizele eclamptice tonico-clonice. Principiile terapeutice folosite în acest scop cuprind :

Medicația antihipertensivă. Sînt indicate acele medicamente antihipertensive care nu influențează fluxul sanghin renal și mai ales cel placentar, pentru a asigura o circulație fetală optimă și a preîntîmpina suferința fătului. Dintre acestea sînt recomandate în special hidralazinele, de obicei în asociație cu reserpina sub forma medicamentului patentat Hipazin și, mai recent clonidinul. Dozele vor fi adaptate în funcție de valorile tensionale existente și de forma de gravitate a gestozei ; ganglioplegicele sau guanetidina, prin hipotensiunea arterială ortostatică pe care o antrenează de multe ori, nu sînt indicate a fi folosite în mod curent. De curînd Rippert

(cit. 79) recomandă folosirea cu bune rezultate în formele medii de gestoză, a medicației beta blocante (inderal, propranolol), de obicei ca medicament asociat, dat fiind acțiunea sa sedativă asupra uterului și efectul vasodilatator, permițînd astfel ameliorarea circulației utero-placentare și coborîrea tensiunii arteriale. Dozele uzuale 80—160 mg/zi, adaptate la valorile tensionale, pot fi crescute după necesități pînă la 400 mg/zi.

Cu o indicație cu totul specială, fiind rezervat numai encefalopatiei hipertensive, este folosit diazoxidul în doză pînă la 300 mg, numai pe cale intravenoasă, nediluat.

Medicația diuretică. Cu recomandările și discuțiile amintite la capitolul profilaxie, ele vor fi folosite ori de cîte ori valorile tensionale crescute impun acest lucru. Dintre preparatele cele mai la îndemînă menționăm hidroclorotiazida în doză de 12,5—50 mg pe zi sau butatiazida 5—15 mg/zi; furosemidul și acidul etacrinic, dat fiind efectul lor diuretic prea mare, se vor evita. Și în scop curativ, ca și profilactic dealtfel, se pot folosi spironolactonele în doză de 100—150 mg/zi, tratament prelungit, asociat eventual cu un diuretic tiazidic, administrat discontinuu.

Sulfatul de magneziu și *medicația sedativă.* Primul medicament indicat în caz de apariție a fenomenelor eclamptice, rămîne în continuare sulfatul de magneziu, atît pentru acțiunea sa centrală cît mai ales periferică, la joncțiunea neuromusculară, descrescînd nivelul acetilcolinei liberate de influxul nervos motor (80). În plus are o acțiune hipotensivă modestă și, foarte important, produce o creștere semnificativă a fluxului sanghin placentar, salutară pentru făt în atare condiții. Efectul terapeutic se instalează la o concentrație a magneziului seric de 6—8 mEq/l; calea de administrare este de obicei intravenoasă, doza fiind de 4 g în soluție glucozată 20%, timp de 5 minute. Injecțiile pot fi unice sau repetate la intervale de 4—6 ore, caz în care doza va fi fracționată. La aceasta este nevoie de obicei de asociat un sedativ de tip barbituric sau clordelazin.

Ca o metodă de precauție în plus, în cazul oricărei gestoze formă medie sau gravă, spitalizarea și repausul la pat se impun în mod obligator.

Sarcina va putea fi continuată pînă la termen cu un tratament bine condus, în cazul formelor ușoare sau medii de gestoză, nașterea fiind indicată prin cezariană; în formele grave de boală sau în caz de apariție a eclampsiei, se impune cezariana ca o metodă de urgență, orice amînare agravînd prognosticul matern și fetal.

În concluzie, tratamentul gestozelor poate fi rezumat în cîteva axiome, ce merită a fi cunoscute de orice practician:

O dietă adecvată și o supraveghere atentă perinatală este de cea mai mare importanță;

Restricția sodată absolută poate fi periculoasă, iar folosirea de rutină a medicației diuretice trebuie condamnată;

Spitalizarea este suverană pentru supravegherea gestozelor;

Primul gest de apărare este sedarea gravidei și repaosul la pat;

Primul drog major de ales, este sulfatul de magneziu, pentru efectul său la nivelul joncțiunii neuromusculare și efectul său protector fetal;

Medicația antihipertensivă trebuie aleasă cu grijă și adecvat formei de gestoză;

Forma medie de gestoză este compatibilă cu menținerea sarcinii pînă la maturitatea fătului;

Forma gravă presupune evacuarea cavității uterine, imediat după declanșarea primelor contracții clonico-tonice.

BIBLIOGRAFIE

7. Hipertensiunea arterială de sarcină

1 * * * Encyclopedie medico-chirurgicale, vol. 10, partea 1, 1 428.

2 Douglas M., Haynes M.D.: Medical complications during pregnancy. Edit. Book Company, 1969, 10.

3 Merger R., Levy J., Melchion J.: Precis d'Obstetrique. Edti. Masson, 1964, 234.

4 Speroff L.: *Toxemie of pregnancy: mechanisms and therapeutic management*; Amer. J. Cardiol. **32**: 582, 1973.

5 Bloch P.: *Nomenclatures et classifications des gestoses tardives dans la littérature de langue française*: Gynecologia (Basel) **166**: 241, 1968.

6 Hafemeister G.: Erkrankungen während der Schwangerschaft. Edit. Georg Thieme, Leipzig, 1966, 168.

7 Coja N., Vasiliu Vl., Streja E., Tudor I.: *Hipertensiunea din cursul sarcinii: clasificare, etiologie, diagnostic*; Raport a II-a Conferință națională obstetrică și ginecologie, București, 1965.

8 Blobel R.: *Der Schwangerschaftshochdruck*; Münchener med. Wschr. **112**: 1 870, 1970.

9 Căprioară D., Pop R., Negrea R.: *Sindromul hipertensiv de sarcină*; Obstetrica Ginecologia, **18**: 131, 1970.

10 Tcherdakoff Ph.: A propos de 19 observations d'hypertension gravidique récidivante: un essai d'interprétation pathogénique. Teză de doctorat, Paris, 1958.

11 Cartney Ch.: *Pathological anatomy of acute hypertension of pregnancy*; Circulation (II); **30**: 37, 1964.

12 Assali N., Holm L.W., Parker H.R.: *Systemic and regional hemodynamic alterations in toxemia*; Circulation (II), **30**: 53, 1964.

13 Altchek A.: Management of hypertension in the pregnant women; A mount Sinai Hospital monograph on hypertension, NewYork, 1961, 266.

14 Altchek A.: *Renal biopsy and its clinical correlation in toxemia of pregnancy*; Circulation (II): **30**; 43, 1964.

15 Mc. Kay D.: *Clinical significance of the pathology of toxemia of pregnancy*; Circulation (II), **30**: 66, 1964.

16 Pickering G.: Hight blood pressure. Edit. J. A. Churchill, Ltd, Londra, 1968, 435.

17 Alvarez H.: *Proliferation du trophoblaste et sa relation avec l'hypertension artérielle de la toxemie gravidique*; Obstet. Ginec. **37**: 722, 1971.

18 Tangchai P.: *Vascular lesions in eclampsia. Possible relationship of juxtaglomerular apparatus*; Obstet. Gynec. **37**: 580, 1971.

19 Brosens H., Renaer M.: *On the pathogenesis of placental infarcts in preeclampsia*; J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. **79**: 714, 1972.

20 Popescu D., Zosin C.: Sindromul vasculo-renal gravidic. Edit. medicală, București, 1968.

Scanned with OKEN Scanner

21 Gaja R., Magnin P.: *Le systeme: renine angiotensine aldosteron au cours du cycle menstruel et de la grossesse; son rôle dans la toxemie gravidique*; Gynec. Obstet. **70**: 563, 1971.
22 Hodari A., Carreterro O.A., Hodgkinson C.P.: *Uterine production of renin in normal and nephrectomised dogs*; Obstet. Gynec. **34**: 358, 1968.
23 Smith R.W., Selinger M.E., Stevenson I.F.: *The utero placental complex. Its role in alterations of renin activity in human pregnancy*; Amer. J. Obstet. Gynec. **105**: 1 129, 1969.
24 Geelhold G.M., Vander A.Y.: *Plasma renin activities during pregnancy and parturition*; J. Clin. Endocrin. **98**: 412, 1968
25 Studer V., Martin R., Berger M. *Bestimmung der Reninaktivität in Blut der Venae ovariae bei der schwangeren Frau*; Schweiz. med. Wschr., **102**: 1 540, 1972.
26 Scott D.B.; *Inferior vena caval pressure in late pregnancy*; J. Obstet. Brit. Cwlth. **70**: 1 044 1963.
27 Smith R.: *Plasma volum prediction in normal pregnancy*; Amer. J. Obstet. Gynec. **99**: 18, 1967.
28 Von Helmut Kyank: *Besonderheiten der Schwangerschaftsphysiologie*; Innere Medizin, **25**: 521, 1970.
29 Brown J.J.; Davies D.L., Doak P.B., Lever A.F.: *Serial estimation of plasma renin concentration during pregnancy and after parturition*; J. Endocrinol. **35**: 373, 1966.
30 Cession G., von Cauvenberge H.: *Le système renin-angiotensine au cours de la grossesse normale et pathologique*; Path. Biol. **16**: 589, 1968.
31 Helmer O., Judson W.: *Influence of hight renin substrat levels on renin angiotensin system in pregnancy*; Amer. J. Obstet. Gynec. **99**: 11, 1967.
32 Boonshaft B., O'Connell J.M.: *Serum renin activity during normal pregnancy: effect of alterations of posture and sodium intake*; J. Clin. Endocr. **28**: 1 641, 1968.
33 Brown J.J., Davies D., Doak P.D.: *Plasma renin in normal pregnancy*; Lancet II: 900, 1963.
34 Weir R.J., Paintin D.B., Brown J.J.: *A serial study in pregnancy of the plasma concentrations of renin, corticosteroides, electrolytes and proteins and of haematocrit and plasma volum*; J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. **73**: 410, 1966.
35 Talledo O.E.: *Renin angiotensin system in normal and toxemic pregnancies*; Amer. J. Obstet. Gynec. **96**: 141, 1966.
36 Talledo O.E., Rhodes K., Livingstone E.: *Inactivation of angiotensin in normal pregnancy*; Amer. J. Obstet. Gynec. **97**: 571, 1967.
37 Chesley H.C., Talledo O.E., Bohler C.G., Zuspan F.P.: *Vascular reactivity to angiotensin II and norepinephrine in pregnant and nonpregnant women*; Amer. J. Obstet. Gynec. **91**: 837, 1965.
38 Abdul Karim R., Assali N.: *Pressor response to angiotensin in pregnant and nonpregnant women*; Amer. J. Obstet. Gynec., **82**: 246, 1961.
39 Onesti G., Kim K.E., Moyer M.J.: Hypertension: mechanisms and management. Edit. Grune Stratton New York, 1973, 457.
40 Talledo O.E., Chesley L.C., Zuspan P.F.: *Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy*; Amer. J. Obstet. Gynec. **100**: 218, 1968.
41 Hodari A., Smeby R., Bumpus F.M.: *A renin like substance in the human placenta*; Obstet. Gynec. **27**: 313, 1969.
42 Brest A., Moyer J.: Cardiovascular disorders. Edit. F. A. Devis Company, Philadelphia, 1968, 274.
43 Heintz R., Losse H.: Arterielle Hypertonie. Edit. G. Thieme, Stuttgart, 1969, 256.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VIII

HIPERTENSIUNEA CARDIOVASCULARĂ

Constantin I. Negoiță

Introducere

Hipertensiunea cardiovasculară este o formă de hta secundară cauzată de modificări funcționale și organice ale inimii și vaselor (1).

Din punct de vedere hemodinamic, hta cardiovasculară recunoaște trei factori: mărirea debitului bătaie (sistolic), creșterea frecvenței cardiace și micșorarea elasticității aortei și ramurilor sale principale; rezistența periferică totală este normală (2, 3, 4, 5).

Din punct de vedere clinic, este o hta sistolică iar nu diastolică, în opoziție cu hta renală, esențială sau endocrină.

Plecînd de la aceste sumare considerente hemodinamice și clinice, propunem următoarea clasificare a hta cardiovasculare pe baza criteriului patogenetic, împărțire care ține seama de recomandările lui Pabst (4), Bolte (1) și Fellmann (7) — (tabelul 1):

Tabel 1

Clasificarea hta cardiovasculare

Mecanismul patogenic	*Entitatea clinică*
1. Mecanic	Hta regionale: stenoza istmului aortei stenoză aortică supravalvulară anomalii congenitale ale cîrjei aortice (de ex. aorta angusta) sindromul cîrjei aortice
2. Micșorarea/pierderea elasticității aortei și ramurilor sale principale	Hta „sclerotică“
3. Mărirea volumului bătaie	Insuficiența aortică Blocul a—v gr. III
4. Mărirea volumului minut	Fistula arterio-venoasă Boala Paget Hipertireoza Anemiile Deficiența în vitamina B_1 Hta „labilă“ (sindrom hiperkinetic)
5. Mărirea volumului plasmatic și sanghin (hipervolemie)	Policitemia vara Hiperhidratare
6. Vasoconstricție prin hiperexcitabilitatea centrilor vasomotori; hipervolemie	Hta „de stază“

Scanned with OKEN Scanner

Aplicarea concepției școlii germane (Brömse și Ranke, Wezler și Böger) (5, 8, 9), plecată de la modelul așa-numitului „Windkessel" (rezervor elastic — I. Enescu) (5, 8) propus de Frank în 1899, este redată schematic în fig. 1 (după Pabst). Ea arată că :

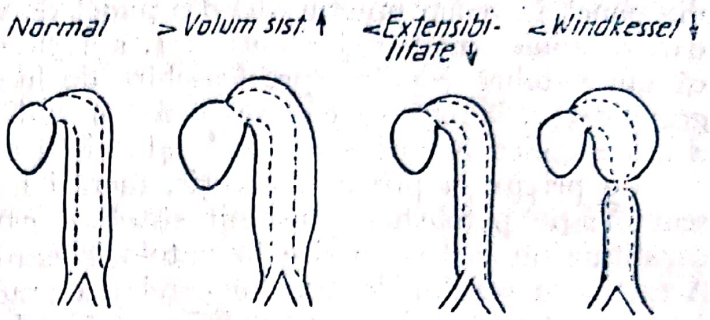


Fig. 1. **Reprezentare schematică a funcției de „Windkessel" : normal, volum sistolic mărit, extensibilitatea micșorată și scurtarea Windkessel-ului prin stenoză istmică. Mărirea volumului sistolic redată prin mărimea inimii. Calibrul aortei în diastolă = linie întreruptă ; calibrul aortei în sistolă = linie continuă** ***(după Pabst K., 1970)***

— *mărirea volumului bătaie* (mărimea inimii reflectă mărimea debitului bătaie) condiționează o destindere mai mare a unei aorte normale din punct de vedere al elasticității sale ;

— *elasticitatea scăzută a aortei* în sistolă (lărgimea aortei în sistolă — linie plină ; în diastolă — linie întreruptă) determină o dilatare mai mică, deci o scădere a capacității sale de a înmagazina volumul sanguin ejectat rapid de ventriculul stîng în sistolă ;

— *micșorarea „Windkessel-ului"* prin stenoza istmică de aortă, înseamnă o destindere mai mare în segmentul proximal, prestrictural al aortei și o dilatare mai mică în segmentul distal, poststrictural.

Cu toate criticile aduse unei atare simplificări a conceptului rezervorului elastic (Wetterer și col.) (cit. 1), putem deduce că nivelul tensiunii sistolice este dependent de mărimea volumului bătaie și gradul elasticității aortei.

Dacă facem abstracție de hta „regionale" (din coarctația de aortă), din punct de vedere clinic, hta cardiovasculară poate fi socotită ca o *hta „sistolică"* și clasificată astfel (după Fabre și Weber) (6) :

1. hta sistolică numită *„esențială"* (hta „labilă") ;
2. hta sistolică a persoanelor vîrstnice (*„sclerotică"*) ;
3. hta sistolice *„secundare"* .

Hta cardiovasculară (sistolică) prezintă unele caracteristici clinice comune : a) tratamentul cauzal — ca în orice altă formă de hta secundară — se impune ; b) medicația antihipertensivă fie că nu este de loc indicată, fie că se va utiliza cu precauție, în anumite situații, o constatare banală „din păcate prea adesea uitată de medic" (7) ; c) însăși valorile sfigmomanometrice constituie criterii de diferențiere față de alte forme de hta secundară (4).

Înainte de a aborda aspectele clinice particulare ale hta cardiovasculare, o „reabilitare" a semnificației clinice a hta sistolice se impune. Pe drept cuvînt, Gubner (10) — un susținător al hta sistolice ca entitate clinică separată — remarca subestimarea sa, în general. Citîndu-l pe Schettler G., care, la un simpozion internațional asupra hta (1960) afirmă că hta sistolică „este o formă (de hta) care nu prezintă importanță particulară nici

Scanned with OKEN Scanner

din punct de vedere practic, nici din punct de vedere clinic", Gubner atribuie o atare opinie următoarelor motive: 1. aprecierea — relativ larg răspîndită — că hta sistolică izolată, spre deosebire de hta diastolică, nu prezintă vreo gravitate; 2. labilitatea cunoscută a tensiunii sistolice; 3. prevalența mare a hta sistolice în ultimele decade ale vieții omului (10).

Cu privire la prima motivație, lucrări mai recente, tind să atribuie o semnificație patologică tensiunii sistolice, care, ca și tensiunea diastolică, constituie un factor de risc în patologia cardiovasculară a hipertensivilor. Acest lucru rezultă de ex. din corelarea gradului de insuficiență cardiacă (apreciat după grosimea peretelui ventriculului stîng și greutatea inimii) și nivelul tensiunii sistolice, care apare mai netă decît cu tensiunea diastolică (studiile pe 5 600 locuitori din Framingham, urmăriți 14 ani de zile (11). Referitor la mortalitate, un studiu pe 3.900.000 persoane și 102.000 decese, care cumulează experiența a 26 companii de asigurare americane și canadiene (tabel 2) (10) scoate net în evidență influența negativă a tensiunii arteriale

Tabel 2

Indice de mortalitate (% mortalității reale în raport cu mortalitatea scontată) pentru bărbați între 15—69 ani

Presiunea art. sistolică (mm Hg)	Presiunea arterială diastolică (mm Hg)				
	68—82	83—87	88—92	93—97	98—102
98—127	83%	103%	109%	—	—
128—137	106%	116%	137%	160%	160%
138—147	136%	144%	166%	194%	208%
148—157	150%	185%	189%	231%	272%
158—167	211%	180%	215%	249%	307%

(după datele lui Gubner)

sistolice, la diferite decade de vîrstă. Urmărind coloanele verticale (valorile tensiunii sistolice) se constată că la orice nivel al tensiunii diastolice, asistăm la o creștere semnificativă și progresivă a mortalității în paralel cu creșterea tensiunii sistolice; ba chiar procentul mortalității crește mai mult cu ridicarea tensiunii sistolice decît cu creșterea progresivă a tensiunii diastolice (coloanele orizontale) (6, 10). Aceasta îl face pe autor a afirma că „creșterea moderată a tensiunii sistolice, socotită de medici în general ca o pasivă însoțire a hta diastolice, are o certă semnificație patologică nefavorabilă prin sine însăși" (10).

Frecvența hta cardiovasculare este apreciată foarte diferit: 1—2% (Robertson), 1,5% (Siegenthaler) și 10,89% (Losse H.) (5, 12).

BIBLIOGRAFIE

1 Bolte H. D., Lüdcritz B., Strauer B. E.: *Kardiovaskuläre Formen der arteriellen Hypertonie*; Internist, 15: 139, 1974.

Scanned with OKEN Scanner

2 Schölmerich P.: *Kardiovaskuläre Hochdruck*; în Arterielle Hypertonie (red. Heintz şi Losse), edit. G. Thieme — Stuttgart, 1969, p. 264.
3 Bock K. D.: Hochdruck; edit. G. Thieme—Stuttgart, 1969, p. 55.
4 Pabst K.: *Kardiovaskuläre Hypertonie*; Münch. med. Wschr. 112: 1 862, 1970.
5 Siegenthaler W., Veragut U.: *Blutdruck*, în: Klinische Pathophysiologie (red. Siegenthaler), edit. G. Thieme—Stuttgart, 1970, p. 536.
6 Fabre J., Weber I.: *L'hypertension systolique*; Therap. Umschau, 29: 103, 1972.
7 Fellmann H.: *Die Kardiovaskuläre Hypertonie*; Praxis, 63: 19, 1974.
8 Enescu I., Bădărău Gh., Kraus I.: *Dinamica sistemului arterial în boala hipertonică*; Bul. Ses. ştiinţifice Inst. med.-farm. Iaşi, 1954, p. 375.
9 Dobreanu-Enescu Viorica: Hemodinamica în hipertensiunea arterială. Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1958.
10 Gubner R. S.: *Systolic hypertension—a pathogenetic entity*; Amer. J. Cardiol., 9: 773, 1972.
11 Kannel W. B. et al.: *Role of Blood pressure in the development of congestive heart failure*; New Engl. J. med., 287: 781, 1972.
12 Losse H.: *Klinische Einteilung der arteriellen Hypertonie*; în Arterielle Hypertonie (red. Heintz şi Losse), edit. G. Thieme, Stuttgart, 1969, p. 90.

1. COARCTAŢIA DE AORTĂ

Coarctatio aortae; stenoza istmului aortic

Constantin I. Negoiţă

Primele descrieri ale coarctaţiei de aortă (J. F. Meckel, 1 750; Morgagni 1760; M. Paris, 1791) se refereau la aspectul anatomic al leziunii (1, 5). În 1814, Robert Graham (3) face o analiză anamnestică a unui caz de ocluzie totală a lumenului aortic, în regiunea canalului arterial, care era îngustat, dar deschis; autorul scoţian semnalizează lipsa vreunui semn clinic caracteristic şi descrie pe larg anastomozele (şochează însă sărăcia examenului fizic). Zece ani mai tîrziu, Adoph Wilhelm Otto (2) publica observaţia unei fete de 17 ani, decedată prin hemopericard consecutiv unei ruperi supravalvulare; constricţia aortei se găsea în regiunea ligamentului arterial, cu dilatare proximală a aortei (anastomozele nu sînt amintite). În acelaşi an, R. J. Bertin, în „Traité des maladies du coeur et des vaisseaux", trecea în revistă datele din literatură (printre care şi cazurile lui Corvisart, Leroux şi Boyer, 1815 sau Wiston şi Astley Cooper, 1824), căutînd a contura un tablou clinic şi a formula diagnosticul coarctaţiei de aortă (2, 5). A. Raynaud (1828) (4, 5) publică o remarcabilă observaţie de coarctaţie completă de aortă, impresionantă prin minuţiozitatea analizei anatomice cît şi prin ilustraţia excelentă (căile de anastomoză) la o persoană de 92 ani (caz unic şi clasic de longevitate maximă în coarctaţia de aortă). În 1855 Skoda (cit. 6) a emis ipoteza cu privire la rolul fibrelor din canalul arterial în geneza stenozei istmului aortic. Abbot adună, în 1928, 200 cazuri din literatura medicală, la care Reifenstein, Levine şi Gross (1947, 1954) adaugă încă 104 cazuri noi, publicate în perioada 1928—1946 (5), Astfel, după sărăcia de date clinice cu privire la această anomalie vasculară congenitală, care a domnit în secolul al XVIII-lea şi prima jumătate a sec. XIX, cînd diagnosticul era numai postmortem, progresul cunoştinţelor şi a mijloacelor de diagnostic (în special radiologia) au făcut ca numărul cazurilor să sporească continuu. După succesul primelor intervenţii chirurgicale (Crafford şi Nylin, Gross şi Hufnagel, 1944), interesul a sporit evident.

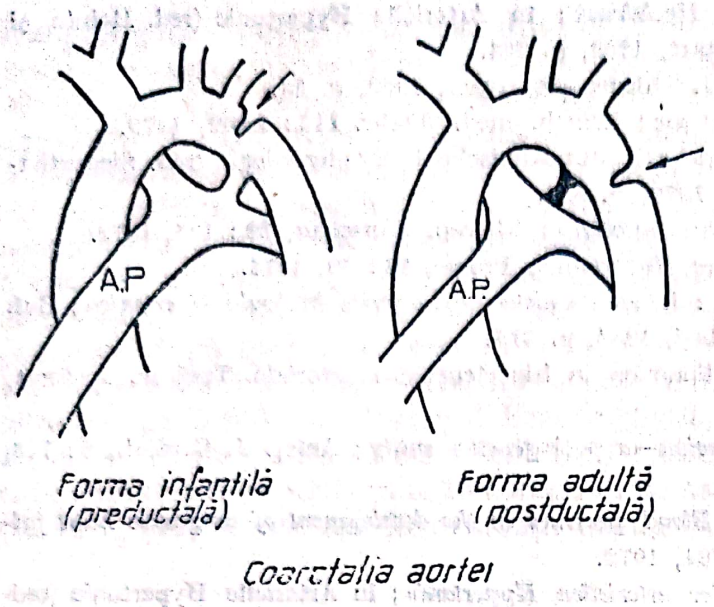


Fig. 1. Formele anatomice ale stenozei istmului aortei *(după Schölmerich P., 1969)*

Sediul obișnuit al stenozei este joncțiunea cîrjei aortice cu aorta descendentă, la nivelul așa-numitului istm a lui Stahel, între emergența arterei subclaviculare stîngi și locul de inserție a ligamentului arterial (rest din ductus arteriosus Botalli) (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). După sediul, forma și întinderea zonei îngustate, coarctația de aortă se clasifică și astăzi conform descripției vechi a lui Bonnet din 1903 (5, 10);

1. tipul „*infantil*“ (fig. 1) care constă într-un canal îngustat, mai mult sau mai puțin lung, cuprins între originea arterei subclaviculare stîrgi și locul de implantare al canalului arterial; este adesea însoțită de alte anomalii congenitale, evoluția fiind severă (moarte precoce);

2. tipul „*adult*,“ reprezentat de o stenoză localizată, la exterior în ceas de nisip, în interior în diafragm, lîngă sau mai ales, după vărsarea canalului arterial; alte anomalii vasculare sau cardiace lipsesc iar toleranța mai bună permite o longevitate mai lungă (e forma mai des întîlnită la adulți). Diametrul interior al aortei în zona îngustată, variază între 0,5—3 mm (8) iar lungimea oscilează obișnuit între 0,5—1 cm, rar atingînd 3—6 cm (10, 14).

În raport cu canalul arterial, tipul „infantil“ este preductal iar cel „adult“ postductal. Tipul infantil se numește „istmic“ iar cel adult „botalian“, putînd fi de două feluri: cu ligament arterial închis sau canal arterial deschis (M. Desgeorges, 1963) (10). Cu totul aparte este tipul „fetal“: canal arterial deschis, de mare calibru, situat distal față de stenoză.

Clasificării lui Bonnet i se poate totuși obiecta că tipul „infantil“ se poate (rar) întîlni la adulți și invers.

După Edwards și colab. (1965) în tipul „infantil“ este vorba de o hipoplazie tubulară mergînd pînă la atrezie completă (tunica medie este normală), în timp ce în tipul „adult“, plicatura în lumen a mediei, ca o membrană, determină o stenoză localizată, circumscrisă. În tabelul 1 redăm clasificarea stenozei istmului aortei după Edwards (cit. 1).

O altă clasificare are drept criteriu modul de dezvoltare a circulației colaterale (de supleere). Astfel, în tipul „adult“ (postductal) — cu canal arterial închis—ventriculul stîng irigă atît jumătatea superioară cît și cea inferioară a corpului, prin ramuri directe sau colaterale; în tipul „infantil“ (preductal), rar întîlnit la adulți, ventriculul stîng asigură circulația

Tabel 1

Clasificarea stenozelor istmului aortei

I. Stenoza istmului distală față de ductus arteriosus
- A. *Canal arterial închis*
- B. *Canal arterial deschis*

II. Stenoza istmului proximală față de ductus arteriosus
- A. *Canal arterial închis*
- B. *Canal arterial deschis*

III. Stenoza istmului cu anomalii ale arterei subclaviculare drepte sau stîngi sau a crosei aortice
- A. *Atresia sau stenoza arterei subclaviculare stîngi*
- B. *Stenoza arterei subclaviculare drepte*
- C. *Origine anormală a arterei subclaviculare drepte*
  1. Distal față de stenoza istmică
  2. Proximal față de stenoza istmică
- D. *Arc aortic dublu, cu stenoza celui din dreapta și stenoză istmică a arcului aortic stîng*

IV. Stenoza istmului cu localizare neobișnuită
- A. *Proximal față de artera subclaviculară stîngă*
  1. Cu ramuri anormale
  2. Cu origine anormală a arterei subclaviculare drepte
- B. *Stenoze multiple*
- C. *Stenoză a aortei toracice inferioare sau a aortei abdominale*

după Edwards, 1948

Frecvență: 14 % din malformațiile cardiovasculare (la necropsie)
7 % din malformațiile cardiovasculare (clinic)

jumătății superioare iar ventriculul drept, prin artera pulmonară și canalul arterial permeabil, trimite sînge venos în aorta descendentă, în teritoriul poststenotic, irigînd jumătatea inferioară a corpului (saturația în CO_2 va fi deci mai mică la membrele inferioare, va exista o cianoză prin amestec, iar degetele de la picioare pot fi hipocratice) (10).

Între segmentul de deasupra și dedesubtul stenozei se dezvoltă o *circulație colaterală*, ce irigă organele situate sub stenoză, ocolind obstacolul, asigurată în special prin ramuri din artera subclaviculară și din aorta toracică sau abdominală, urmînd mai multe căi (fig. 2):

artera mamară internă (ram din artera subclaviculară stîngă), artera epigastrică (ram din artera iliacă externă), arterele lombare anterioare;

artera toracică laterală și arterele intercostale (primele două sînt ramuri din artera subclaviculară, restul din aorta toracică) — lateral;

artera scapulară transversă și artera subscapulară (ramuri din artera subclaviculară dreaptă — cercul periscapular cu arterele intercostale 4, 5, 6 — prin perforante) — posterior.

Gradul dezvoltării acestui sistem de colaterale, în raport direct cu gradul stenozei, determină unele semne fizice sau de laborator ca de ex. prezența unor artere dilatate, sinuoase și pulsatile la palparea toracelui ante-

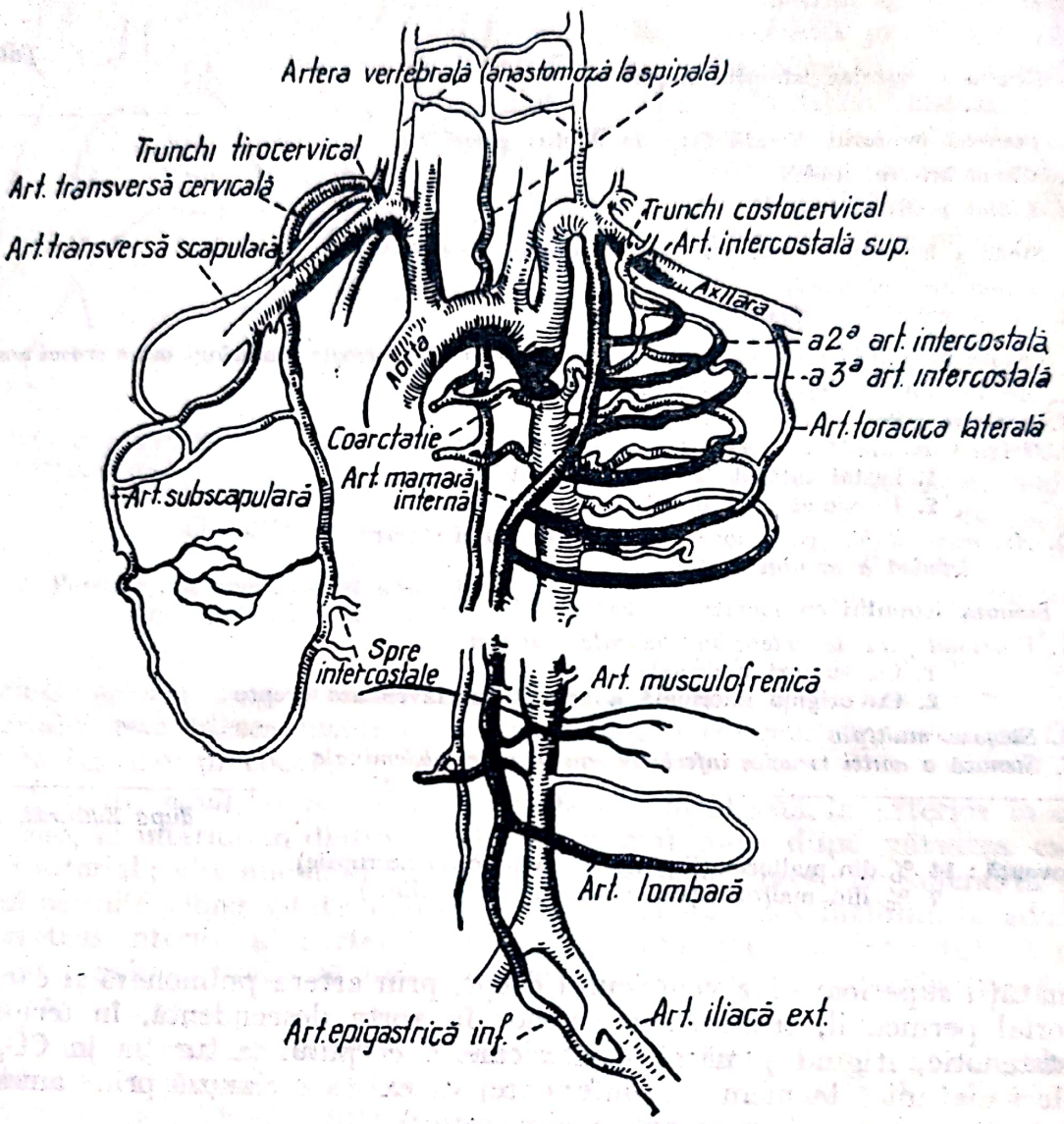


Fig. 2. **Circulația colaterală în coarctația de aortă** *(după Edwards, 1948)*

rior, în axilă sau în zona interscapulară (aproape de omoplat), ca și eroziunile costale la ecran.

Este încă controversată opinia cu privire la apariția circulației colaterale: s-a dezvoltat ea oare în viața fetală sau exclusiv după naștere? (a doua opinie este în genere acceptată).

Localizări atipice. Sediul stenozei poate fi altul decît cel clasic: — între originea arterei carotide comune stîngi și artera subclaviculară stîngă sau, mai rar,

— între trunchiul brahiocefalic drept și artera carotidă comună stîngă; în atare situație, hipertensiunea se găsește numai la membrul superior drept iar dezvoltarea circulației colaterale este izolată, de partea dreaptă;

— pe aorta descendentă;

— pe aorta abdominală, fie strict localizat deasupra, dedesubtul sau la nivelul arterelor renale, fie difuz, îmbrăcînd aspectul unei hipoplazii a aortei abdominale, care se extinde pînă la bifurcaţie ; o complicaţie posibilă o constituie tromboza la locul coarctaţiei (ca în una din observaţiile noastre), ca şi ateromul sau disecţia aortei. Folosirea, din ce în ce mai largă, a angiografiei, a crescut relativa frecvenţă a acestei localizări ;

— stenoze multiple (foarte rar) : toracice şi abdominale.

Pseudocoarctaţia aortei („kinking of aorta"). Este vorba de o „falsă" coarctaţie, cauzată de formarea unui pliu în regiunea ligamentului arterial, consecutiv alungirii arcului aortic. Nu există hipertensiune în jumătatea superioară a corpului.

Ventriculul stîng este hipertrofiat şi dilatat iar peretele aortic, sub coarctaţie, prezintă „jet lesions" ; uneori există o dilataţie anevrismală pre- şi poststenotică a aortei. Arterele coronare sînt ateromatoase.

Neufeld H. N (15) măsoară suprafaţa (metodă visoplanimetrică) şi grosimea coroanelor la 15 cazuri de coarctaţie de aortă, la tineri şi constată diferenţe considerabile faţă de grupul martor (apropiat ca vîrstă şi sex) : suprafaţa era 0,70 mm la copiii cu coarctaţie de aortă, faţă de 0,37 mm la martori iar grosimea medie era, respectiv, 0,2 şi 0,1 mm (fig. 3). Leziunile predomină în medie, fiind diferite faţă de acelea de la tineri suferind de hipertensiune arterială sistemică (15).

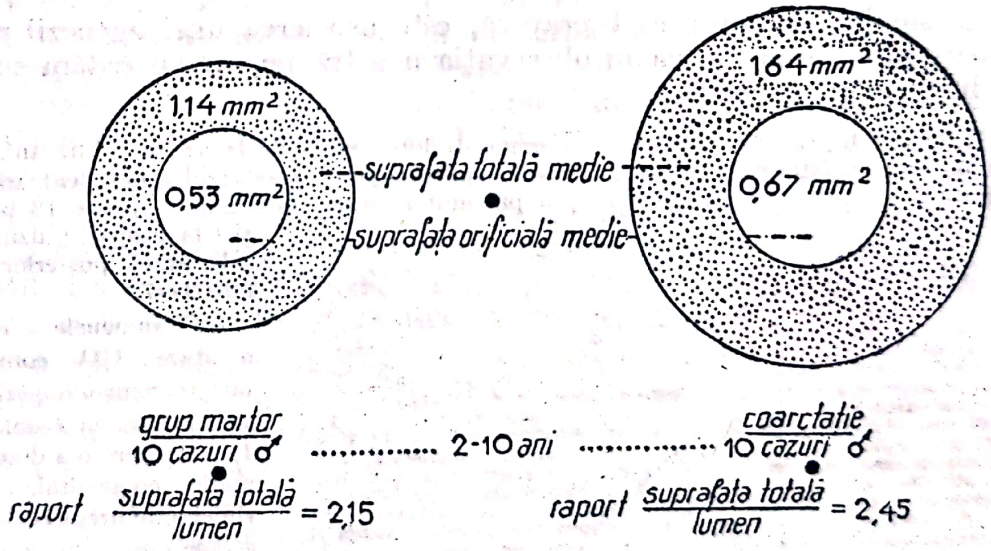


Fig. 3. Suprafaţa totală medie şi suprafaţa orificială medie a coronarelor în coarctaţia de aortă *(după Neufeld H.N., 1974)*

În general, leziunile ateromatoase predomină în regiunea proximală stenozei iar nu rare ori se găsesc anevrisme miliare ale micilor artere cerebrale, în zona cercului lui Willis. Explicaţia acestor anevrisme cerebrale (nu rareori sediul unor rupturi) este hipertensiunea arterială ce domneşte în jumătatea superioară a corpului (inclusiv creierul), sau, pentru alţii, ar fi manifestarea unui defect de dezvoltare vasculară. Se mai notează anevrisme ale arterelor intercostale sau a sinusului aortic. La copii decedaţi precoce,

se constată uneori o fibroeleastoză subendocardiacă, atît la ventriculul stîng cît și auriculul stîng, expresia presiunilor crescute din cavitățile stîngi ale inimii (alții o interpretează ca o anomalie de însoțire).

Malformații asociate. Nu rareori întîlnite, ele constau în :

canal arterial deschis (ductus arteriosus apertus) se întîlnește cel mai des ; 7% după P. Wood (1956 — cit. 11), 10% (M. Desgeorges și col., 1963 (10)) și 20% (Grosse-Brockhoff și col., 1960 (5)) ; la sugari și nou născuți, frecvența este cu mult mai mare : 60—90% (Pernot (16)). În atare cazuri, presiunea mai mare din artera pulmonară decît în segmentul post-stenotic al aortei, permite trecerea sîngelui neoxigenat în circulația sistemică (canale „sistemice") din jumătatea inferioară a corpului ;

bicuspidia aortei (numai două valvule sigmoide aortice) s-ar nota aproape în 1/3 din cazuri (11) și ar fi în 70% din cazuri (Robert Eliot) cauza suflului diastolic de insuficiență aortică, care se poate asculta în 10—20% din cazuri (11) ; stenoza aortică este mult mai rară ;

defect septal ventricular, cu un grad variabil de insuficiență mitrală (2%—11) ;

sindrom Turner (infantilism sexual, amenoree primară, cubitus valgus) — o formă de agenezie ovariană — s-a întîlnit în 3 din cele 10 cazuri ale lui Seallors, 1964 (cit. 11) ;

sindrom Marfan (arahnodactilie).

O anomalie, necitată în literatură, este asocierea unei agenezii renale cu o coarctație de aortă, ca în observația noastră pe care o redăm succint în rîndurile care urmează :

A. I. 36 ani, b., (f. obs. 8519/1963) se cunoaște hipertensiv de la vîrsta de 32 ani. Diagnosticul de stenoza istmului aortic este facil : suflu sistolic parasternal stîng (fcg), evidentă pulsatilitate a arterelor intercostale și lipsa pulsului femural (indice oscilometric 12 la brațe și 1 la coapse) ; uzuri costale arcul posterior, coastele 2—7.

Examenele complimentare : UIV, combinată cu retropneumoperitoneul și scintigrama renală (fig. 4) descoperă o a doua anomalie congenitală : lipsa rinichiului drept iar la cistoscopie lipsa orificiului ureteral drept. Se conchide la agenezie renală și stenoza istmului aortei.

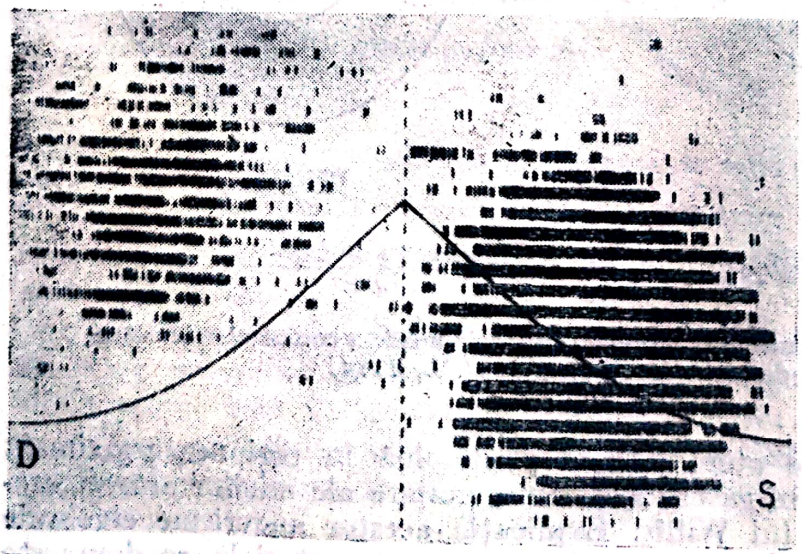


Fig. 4. Bolnavul A.I., 36 ani. Diagnostic : coarctație de aortă și agenezie renală dreaptă. Scintigramă renală : lipsa rinichiului drept (aria fixatorie din dreapta reprezintă ficatul) ; hipertrofie morfo-funcțională a rinichiului stîng.

Patofiziologie. Mecanismul hipertensiunii arteriale din coarctația de aortă continuă a fi încă discutabil, în pofida tutu-

ror cercetărilor clinice și la animal. Se poate vorbi de 2 teorii: *mecanică* și *renală* (*umorală*).

Teoria mecanică consideră hipertensiunea arterială din jumătatea superioară a corpului, consecință a obstacolului mecanic dat de stenoză. O reducere experimentală a diametrului aortei cu cel puțin 50%, determină un gradient de presiune pre- și poststenotic (7); după Kraft-Zinz și col. (1965, — cit. 7) abia o constricție de 90% produce o creștere maximală a presiunii sistolice și diastolice în amonte de stenoză, în aval punîndu-se în evidență prăbușire tensională și hipoirigație. Teoria mecanică a fost sugerată de cercetările experimentale ale lui Blumgart, Laurence și Ernstene (1931) (cit. 8), care obțin creșteri semnificative ale tensiunii arteriale deasupra stenozei, cînd îngustarea lumenului aortic depășește 50%; și constricția aortei toracice ducea la hipertensiune arterială la cîine (Sealey, de Maria și Harrris, 1950) (cit. 18). În același sens pledează observația lui Keith, Rowe și Vlad (1958) (cit. 8) cu privire la prezența hipertensiunii arteriale deasupra coarctației încă din primele zile după naștere la sugari.

Deși, în general, cu cît stenoza este mai strînsă, cu atît valorile tensionale sînt mai ridicate, mai intervin și alți factori: severitatea leziunilor arteriosclerotice vasculare, elasticitatea aortei și a circulației colaterale, cît și forța de contracție a ventriculului stîng (7). De aceea hipertensiunea arterială crește progresiv cu înaintarea în vîrstă pînă la 15 ani, rămînînd staționară după 20 de ani (10); după cum arată Dogliotti și Actis Dato (14) segmentul stenozat nu se dezvoltă în paralel cu calibrul vasului sau creșterea organismului. Scurtarea Windkessel-ului, reducînd capacitatea și distensibilitatea aortei, contribuie la împiedicarea golirii sistolice a ventriculului stîng (Cupta și Wiggers — cit. 18).

Prin urmare, împiedicarea curentului sanguin la nivelul stenozei, crește rezistența la scurgere iar sclerozarea progresivă a vaselor colaterale și aortei, prin hipertensiunea arterială prestenotică, micșorînd și mai mult Windkessel-ul și așa scurtat (19), contribuie pe mai departe la creșterea presiunii sistolice, concomitent cu diastolica (1, 20, 21, 22).

În afara rolului obstacolului mecanic și a micșorării Windkessel-ului Siegenthaler W. și Veragut N. (1970) (20) constată în plus o creștere a debitului cardiac — 4,3 1/min./m² față de 3,6 1/min./m² la normali—un element ce produce și el o mică creștere a rezistenței. Dealtfel, cercetări mai vechi (Grollman și Ferrigan — 1934, Stewart și Bailey — 1941, Bing și col. — 1948) (cit. 18) notau valori normale sau chiar crescute ale debitului cardiac în coarctatio aortae.

Teoria renală (umorală) pleacă de la cercetările lui Goldblatt, Kahn (1938), Goldblatt, Kahn și Hanzel (1939) cu privire la efectul asupra presiunii arteriale a ligaturii aortei exact deasupra originei arterelor renale: în acest caz hipertensiunea arterială apare în decurs de 24 ore; în schimb, ligatura pusă sub emergența arterelor renale nu ducea la hta (cit. 8, 18). Concluzia: ischemia renală, printr-un factor umoral, declanșează hipertensiunea arterială. Cercetările ulterioare ale lui Scott W. și Bahnsen (1951) (cit. 18) asupra coarctației experimentale, au adus sprijin teoriei renale: transplantarea unui rinichi deasupra sediului coarctației (de ex. la gît sau

artera subclaviculară) și înlăturarea apoi a rinichiului subjacent, normaliza tensiunea arterială. Și creșterea tensiunii arteriale diastolice ar fi un argument pentru factorul renal (22 bis).

Tot în favoarea genezei renale a hipertensiunii arteriale din coarctația de aortă, ar pleda și acele cercetări care au dovedit, prin metode moderne de clearance, scăderi ale filtratului glomerular ca și a fluxului plasmatic renal (Harris, Sealey și de Maria, 1950) (cit. 18). Totuși între valorile clearance-ului și ale tensiunii arteriale, atît pre- cît și post operator, nu s-a găsit o relație constantă, variațiile lor fiind uneori opuse (18). Folosind metoda clearanceului de inulină și PAH, Lequime și Verbauk (1955) (23), pe 5 cazuri de coarctație de aortă, notează valori normale.

Odată cu reactualizarea reninei, o altă variantă s-a impus : lipsa pulsatilității la nivelul arteriolei aferente glomerulare, consecința hipotensiunii arteriale din jumătatea inferioară a corpului, ar excita baroreceptorii de la acest nivel și în acest mod stimulează secreția, cauzînd un exces de angiotensină II (factor presor recunoscut). Recentele dozări ale activității reninei plasmatice nu par a fi concludente : Werning C. și Schönbeck M., 1969 (24), pe 9 cazuri de coarctație de aortă, nu găsesc decît într-un singur caz valori crescute ale reninei (600 ng/100 ml plasmă) ; ei conchid la lipsa unui factor renal, admițînd că cel mult într-un stadiu precoce activitatea reninei plasmatice ar putea fi crescută. În același sens pledează și cercetările lui Amsterdam E. A. și Albus W. H. — 1969 (25) constînd în dozarea reninei în sîngele venos periferic la 16 copii cu coarctația aortei ; valorile găsite au fost normale la toți copii.

Cazul publicat de Maycock, încă din 1937 (cit. 18), în care cu toate că stenoza aortei se găsea sub nivelul arterelor renale, exista totuși hipertensiune arterială brahială pronunțată, a pus încă de pe atunci un semn de îndoială asupra teoriei renale.

Eclectic, în 1970, Friedman N și Braunwald E. (13) consideră că ambii factori — mecanic și renal — joacă un rol semnificativ în producerea hipertensiunii arteriale din coarctația de aortă.

În afara celor două teorii principale ar mai trebui adăugată și ipoteza cu privire la intervenția unui *mecanism nervos*. Ideea a fost sugerată mai întîi de două fapte : 1. după simpatectomie hta nu apare cînd se produce experimental o constricție a aortei ; 2. postoperator, tensiunea arterială scade lent, revenind la normal în luni de zile (7). În acest sens nu pot fi trecute cu vederea nici mecanismele reflexe, presoreceptorii, declanșate de distensia aortei în zona prestenotică și creșterea presiunii în sinusul carotidian (18). Astfel, Lewis, 1933 (cit. 18) explica hipotensiunea din jumătatea inferioară a corpului, prin tulburări de reglare a centrilor baroreceptori (sinocarotidieni și cardioaortici), ipoteză susținută și de Moeller (1955) care incrimina pentru aceasta excitația de durată a depresorilor din sinusul carotidian. Creșteri paroxistice, la efort, cu mult mai mari ca în hipertensiunea arterială de alte etiologii (Taylor S. H., Donald K. W., 1960) (cit. 10) s-ar explica tot prin mecanisme reflexe nervoase (10).

Spre deosebire de alte forme de hipertensiune arterială secundară, în coarctația de aortă lipsește hipertrofia musculară a arterelor mici în jumătatea inferioară a corpului. Acest lucru, subliniat de G. Pickering, reiese din

Scanned with OKEN Scanner

cercetarea efectuată de Graybiel, Allen și White (1935) pe 5 cazuri de coarctație a aortei (în vîrstă de 20—30 ani) la care au măsurat raportul perete/lumen al arterelor mici, obținute prin biopsie cutaneomusculară atît la membrele superioare cît și inferioare; în nici un caz nu au observat vreo hipertrofie musculară, clivări ale laminei elastice sau degenerescență hialină sau grasă (cit. 11).

Tablou clinic

Boală adesea asimptomatică, descoperirea sa poate fi fortuită (examen medical militar, școlar sau control de sănătate) sau printr-o complicație, uneori fatală (accident vascular cerebral — hemoragie— , ruptură de aortă, insuficiență cardiacă sau infecție osleriană). Astfel, din cei 56 pacienți din statistica lui Cleland și col. (1956) (cit. 11), diagnosticul a fost afirmat în 43 cazuri printr-o examinare medicală de altă cauză: în 26 pentru sufluri, în 12 pentru hipertensiune arterială, 2 pentru pulsatilitate la gît și 3 la examenul radiologic.

În scop de sistematizare, simptomele și semnele din coarctația de aortă, consecință a efectului de amortizare prin obstacolul mecanic, se pot clasifica, în raport cu cauza care le generează, astfel (9, 10, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32):

1. hipertensiune arterială, hiperpulsatilitate și hipervascularizație în jumătatea superioară a corpului;
2. hipotensiune arterială, hipopulsatilitate și hipovascularizație în jumătatea inferioară a corpului;
3. circulație colaterală;
4. efecte hemodinamice ale hipertensiunii arteriale asupra inimii.

Simptomele de *hipovascularizație la membrele inferioare* constau în: jenă la mers sau efort fizic (alergat, sport), oboseală, răceală sau slăbiciunea extremităților, diverse parestezii, uneori crampe în pulpe (oarecum similar claudicației intermitente, dar de o intensitate mai mică a durerii); (unul din cazurile noastre — R. L., obs. nr. 5 — a fost etichetat mulți ani ca „reumatism" sau „dureri osoase de creștere"). Dezvăluirea acestor simptome necesită un interogatoriu minuțios, bolnavul nesesizîndu-le. Frecvența lor poate fi apreciată la aproximativ 1/4—1/3 din cazuri.

Simptomele legate de *hipertensiunea arterială* din *jumătatea superioară a corpului* sînt cele uzuale: cefalee occipitală sau frontală, senzație de căldură la cap, țiuituri în urechi, tulburări de vedere, epistaxis, precordialgii, palpitații, dispnee de efort, uneori tendință la hiperhidrosis la cap.

Lăsînd la o parte simptomele condiționate de complicații, manifestările subiective sporesc cu înaintarea în vîrstă, descoperirea coarctației de aortă, făcîndu-se astfel (10):

înainte de 10 ani	54%
înainte de 20 de ani	86%
după 30 de ani	3,8%

Semnele cele mai caracteristice sînt date de diferența de puls și presiune între extremitățile superioare și cele inferioare. Cheia diagnosticului o furnizează deci, abolirea sau slăbirea pulsului femural (este recomanda-

Scanned with OKEN Scanner

bil a se lua simultan, pentru comparație, cu pulsul radial). Experiența largă din clinica prof. Soulié — Paris (10) arată în acest sens :

abolirea pulsului femural	134 cazuri	36%
diminuarea pulsului femural	97 cazuri	40%
puls normal	9 cazuri	4%

Diferențe moderate ale pulsatilității arteriale se pot nota între cele două brațe; scăderea sau lipsa pulsului la radiala stîngă exprimă însă o stenoză situată înaintea emergenței subclaviculare stîngi sau antrenarea originii arterei subclaviculare stîngi în procesul stenotic (în acest caz va lipsi și circulația colaterală de partea stîngă).

Nu numai că pulsul femural este mai slab, dar înregistrarea grafică arată și o întîrziere a undei pulsatile cu circa 0,03 sec. (12) la femurală față de radială (se știe că, în condiții normale, pulsul femural precedă ușor pe cel radial); de asemenea, timpul de ridicare sistolică, măsurat de la piciorul undei pulsatile pînă la vîrf, este prelungit de la valoarea sa normală de circa 0,15 sec. la 0,23 sec. (12). Acest aspect a fost observat de Lewis Th. încă din 1933 (11).

Pulsatilitatea pe carotide și arterele membrelor superioare este exagerată uneori (mai evident cu ajutorul oscilografiei) (7). De aceea, pentru a nu ignora diagnosticul de coarctație de aortă, nu se va uita niciodată acea „regulă de aur" (M. Desgeorges) (10) : în fața oricărei hipertensiuni arteriale juvenile (copil, adolescent, adult tînăr) să se palpeze întotdeauna arterele femurale, căci așa cum se exprima plastic Franz Volhard, diagnosticul stenozei istmului aortic „se face cu policele în triunghiul lui Scarpa".

Hipertensiunea arterială la membrele superioare este simptom comun, rareori lipsind (după P. Schölmerich în 5—10% din cazuri) : stenoză largă, insuficiență cardiacă, infecție osleriană. Deși, în marea majoritate a cazurilor, în tipul adult al coarctației de aortă, hipertensiunea arterială există încă de la naștere, depistarea sa se face obișnuit între 10—20 ani (explicația : măsurătorile tensiunii arteriale se fac rar la copil; apoi, tensiunea arterială tinde a crește cu vîrsta, pînă la 20 ani). Astfel, după mari statistici, tensiunea arterială sistolică crește în medie de la 114 la 206 mmHg iar cea diastolică de la 87 la 110 mmHg, între vîrsta de 10 și 40 ani (7). Este de menționat că la copil tensiunea arterială nu este semnificativ crescută, (Grosse Brockhoff și col., 1960, găsesc o sistolică între 115—130 mmHg la 6 din cei 12 copii sub 10 ani) (5) și numai măsurătoarea tensiunii arteriale atît la membrele superioare cît și la cele inferioare sau palparea pulsului femural poate evita ignorarea anomaliei vasculare.

În mod obișnuit (cu metoda Riva-Rocci), se găsesc la adult valori ale tensiunii arteriale sistolice de 150—250 mmHg la membrele superioare și 100—130 mmHg la membrele inferioare iar valorile maxime citate sînt : 300 mmHg sistolica și 150 mmHg diastolica (7). Efortul evidențiază mai bine diferențele de presiune între cele două membre.

În cazurile de stenoză strînsă, sistolica depășește în repaos 200 mmHg. Cu ajutorul cateterismului stîng se pot înregistra diferențele de presiune pre- și poststenotic (gradient de presiune), o metodă obiectivă de apreciere a gradului stenozei (fig. 5).

În general, indivizii cu coarctație de aortă sînt bine dezvoltați, numai rareori existînd în jumătatea inferioară șolduri înguste, coapse și gambe mai subțiri.

Pentru obiectivarea *hipopulsatilității arteriale la membrele inferioare*, se folosește oscilometria, ca o metodă simplă, de rutină. Între indicele oscilometric la membrele superioare și cele inferioare există o diferență netă, pe care efortul o accentuează. În plus, noi folosim curent fotopletismografia și reografia comparativă (fig. 6).

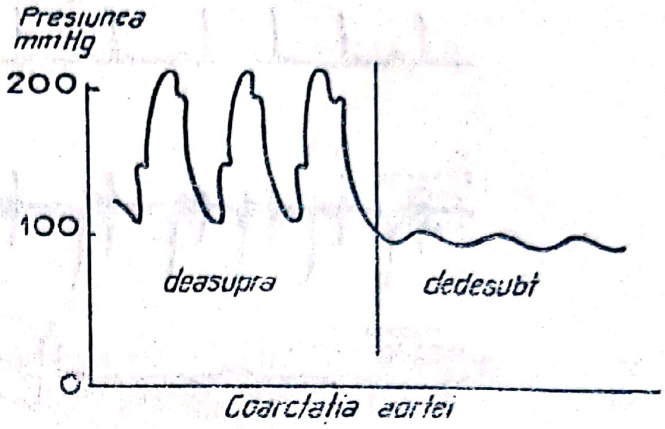


Fig. 5. Traseu caracteristic deasupra și dedesubtul stenozei istmice. Curba presiunii arteriale sub coarctație este amortizată și se caracterizează printr-o ridicare lentă a presiunii și întîrzierea vîrfului *(după Schlant R.C., 1970)*.

Circulația colaterală se poate vedea și palpa sub forma unor artere sinuoase și pulsatile, pe care în special palparea atentă a regiunilor laterale și posterioare superioare ale toracelui o pune în evidență. Localizările predilecte sînt de-a lungul marginii interne a omoplatului, în spațiile intercostale și axilă sau, mai rar, epigastru și groapa supraclaviculară. Punerea în evidență a arterelor pulsatile este facilitată prin aplicarea înainte a pacientului sau proba de efort (5, 10). La nivelul lor se pot sesiza uneori freamăte și sufluri sistolice. Circulația colaterală apare după pubertate iar la adult se întîlnește cam în 70% din cazuri.

La *ascultație*, element caracteristic, este suflul sistolic de ejecție (romboidal sau fus), de intensitate slabă sau medie, cu punct maxim în spațiul 2—3 intercostal stîng, parasternal (1—3 cm) și iradiat în spate, între omoplat și coloana vertebrală .Suflul ocupă mezosistola sau telesistola și se apropie de zgomotul II, pe care nu-l depășește niciodată (5). El este dat de trecerea sîngelui prin zona stenozată cît și de creșterea debitului cardiac sau dilatarea aortei proximale (8). În cursul cateterismului, cu microsondă, se poate înregistra suflul la locul coarctației (10).

Sufluri sistolice se mai pot auzi, în spațiul 2—3 i. c. drept parasternal, cu iradiație în carotide, avînd semnificația unei stenoze aortice asociate; prezența sa la vîrf denotă o insuficiență mitrală.

Sufluri diastolice traduc anomalii asociate: cînd punctul maxim este în spațiul 2—3 i. c. stîng parasternal, urmînd fără întrerupere un suflu sistolic ce înglobează și zgomotul II (suflu sistolo-diastolic continuu) este vorba de un canal arterial deschis; situat mai jos, spațiul 3-4 i. c. stîng, dulce, exprimă o insuficiență aortică sau aortă bicuspidă.

Sufluri sistolice, uneori continui, pot fi ascultate de-a lungul arterelor intercostale sau scapulare, ce alcătuiesc circulația colaterală.

Zgomotul II este întărit în zona prestenotică, cînd valorile tensionale sînt ridicate (5).

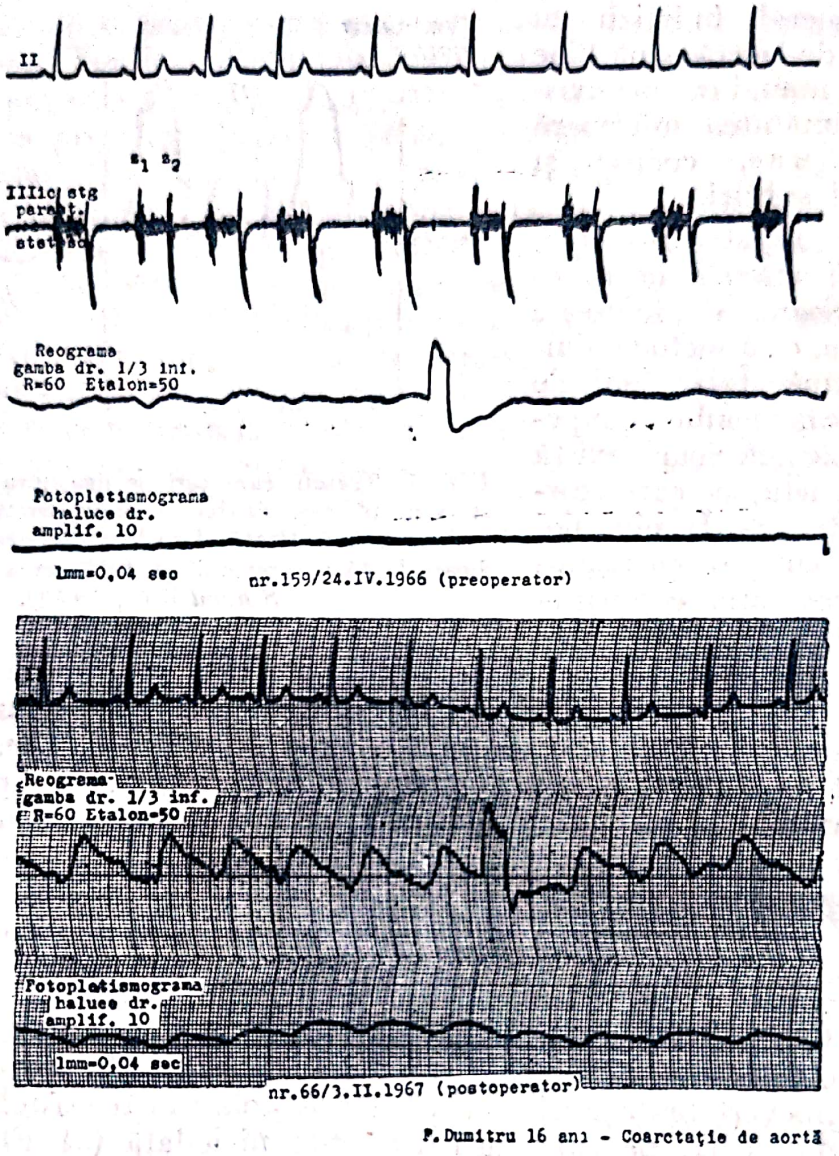


Fig. 6. Fotopletismograma și reograma comparativ la membrele superioare și inferioare, pre- și postoperator. Bolnavul F.D., 16 ani.

Radiologia aduce un aport de mare valoare în diagnosticul coarctației de aortă căci simpla teleradiografie toracică permite punerea diagnosticului, pe baza (10, 11, 12, 33):

1. unui semn *direct*: lipsa butonului aortic, pediculul vascular apărînd cu margini verticale paralele, conturul stîng descriind o curbă continuă concavă la stînga: aspect „en cheminée" (în horn); acest aspect, uneori tronconic, este subliniat de puternica convexitate a arcului inferior stîng, expresia hipertrofiei — de obicei moderate — a ventriculului stîng (33). Această imagine sugestivă a fost întîlnită de 170 ori din cele 243 cazuri de coarctație de aortă (10);

2. unui semn *indirect:* eroziunile costale, sub forma unor ancoșe rotunjite cu concavitatea inferioară, situată pe marginea inferioară a arcurilor

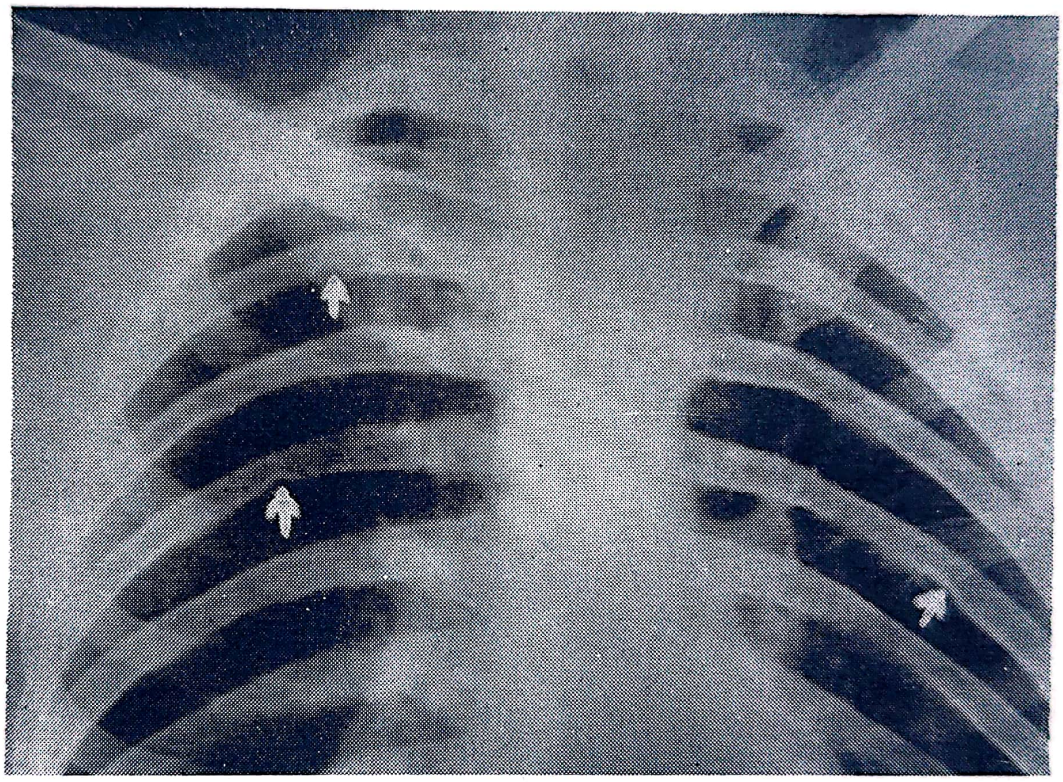


Fig. 7. Radiografie toracică : eroziuni costale (semnul Rössler) în coarctația de aortă

Scanned with OKEN Scanner

posterioare ale coastelor, cărora le dă un aspect festonat, neregulat: este semnul lui Rössler (descris de autor în 1928). Se găsesc localizate pe coastele intermediare, de la a treia la a șasea (uneori pînă la a noua), sînt obișnuit bilaterale și traduc dezvoltarea arterelor intercostale (parte din circulația colaterală) (fig. 7). Se întîlnesc după vîrsta de 10 ani (pentru Pickering după 6 ani) și deși nu sînt absolut patognomonice, valoarea lor diagnostică este deosebit de mare. Cînd se găsesc numai într-un hemitorace semnifică o stenoză/obstrucție a arterei subclaviculare de cealaltă parte, iar localizarea la coastele inferioare traduce un sediu atipic al stenozei, ca de exemplu în aorta descendentă, partea inferioară (5).

În afara celor două semne radiologice caracteristice, amintim și alte modificări auxiliare:

— aspect de „*dublu contur*" dat de dilatarea aortei suprastrictural sau/și a arterei subclaviculare stîngi la origine și dedesubt dilatarea — uneori anevrismală — a aortei poststenotice. În timp ce segmentul aortei suprastrictural și artera subclaviculară sînt pulsatile, aorta descendentă are pulsații slabe (kimografia evidențiază contrastul pulsatilității între cele două segmente);

— *semnul în „E"* (sau „3"): îngustarea produsă de stenoză și dilatarea porțiunii supra- și substenotice dau o indentație patognomonică a aortei (13), vizibilă de-a lungul umbrei paramediastinale stîngi; opacifierea cu bariu a esofagului identifică și mai bine aceste modificări: în OAS, imediat sub butonul aortic, esofagul apare împins înainte iar în AP la dreapta.

Tomografiile pot arăta însăși stenoza, vizibilă bine din oblice sau poziții transverse (7, 12).

După cum s-a menționat, ventriculul stîng (la adulți) apare mărit, cu vîrful inimii rotunjit, înfundat în diafragm, dînd siluetei cardio-aortice o configurație aortică. Poziția OAS pune mai bine în evidență hipertrofia sau dilatarea ventriculului stîng. Mult mai rar și auriculul stîng se poate dilata.

Cîmpii pulmonari, obișnuit, sînt normali. Un desen pulmonar întărit și hiluri mari traduc — excluzîndu-se staza pulmonară din insuficiența ventriculară stîngă — coexistența unui canal arterial deschis (5).

Aortografia furnizează precizări cu privire la sediul, forma și întinderea obstrucției, cît și a circulației colaterale sau anomaliilor eventuale, asociate. Metoda intravenoasă diluează atît de mult substanța de contrast în trecerea sa prin pulmon, încît în aortă densitatea obținută este insuficientă pentru a da o imagine bună (5). Calea arterială retrogradă, femurală (procedeul Seldinger) este cea folosită actualmente (introducerea cateterului prin carotidă — Froeman și col. (cit. 11) — este părăsită). În acord cu majoritatea autorilor (Grosse-Brockhoff, 1960 Desgeorges, 1963; Friedman și Braunwald, 1970; Schölmerich, 1969) noi nu considerăm aortografia — cît și cateterismul stîng — ca necesare în diagnosticul și indicația operatorie în coarctația de aortă comună, ci numai în cazurile atipice, complicate cu alte anomalii.

Astfel, trecerea substanței de contrast în artera pulmonară, sincron cu umplerea aortei, semnifică un canal arterial deschis, cu shunt stînga-dreapta (totuși, absența acestui semn nu înlătură total ipoteza — Kjelberg și col., 1955) (cit. 5). În caz de shunt inversat, angiocardiografia intravenoasă poate

Scanned with OKEN Scanner

demonstra trecerea substanței de contrast din artera pulmonară în aorta descendentă, prin canalul arterial larg.

Din contrapunerea a 101 angiocardiografii (pe cale i. v.), cu constatările operatorii (M. Desgeorges și col.) (10), se pot face trei sublinieri: 1. există o bună coincidență în 100 cazuri; 2. luarea clișeelor sub dublă incidență facilitează o interpretare exactă; 3. nici o informație asupra calității țesutului vascular din aortă sau ramurilor sale nu se poate obține; așa cum se exprimă autorul „pînă în momentul în care chirurgul abordează coarctația, o parte de necunoscut subsistă, cu toate investigațiile prealabile".

Cateterismul cardiac stîng nu aduce vreun aport în cazurile tipice (care reprezintă majoritatea la adult) (5). În prezența însă a unui canal arterial deschis (după unii apreciat a fi în 20% cazuri), se poate astfel preciza sediul său în raport cu stenoza istmică, cît și consecințele hemodinamice în mica circulație. O creștere semnificativă a saturației în O_2 a sîngelui din artera pulmonară sau a rezistențelor din mica circulație arată existența canalului arterial deschis și mărimea shuntului, care, uneori (cînd rezistența pulmonară depășește pe cea din aortă iar canalul arterial se deschide în segmentul aortic proximal) se poate chiar inversa, dreapta-stînga. După cum am amintit deja, cateterismul cardiac apreciază severitatea stenozei prin gradientul de presiune supra- și substenotic și poziția unui canal arterial —pre- sau poststenotic — elemente decisive uneori pentru indicația actului chirurgical.

Electrocardiograma poate fi normală (mai ales la copii) sau, în raport relativ cu gradul stenozei și severitatea hipertensiunii arteriale, să manifeste o hipertrofie ventriculară stîngă (indice Sokolow-Lyon peste 37 sau amplitudinea undei R în V_5 depășind 20 mm), cu sau fără modificări ale segmentului ST. De notat că ultimele pot dispărea după operație (10). Asocierea altor anomalii congenitale imprimă, după Blondeau, Maurice și Lenègre (cit. 10), alterații profunde ale traseului electric. Analiza a 174 cazuri de coarctație, pură, relevă următoarele aspecte (M. Desgeorges, J. Cavaillès și M. Dalisson, 1961 (10);

	Nr. cazuri	%
Electrocardiograma normală (30 blocuri focale drepte)	19	43
Hipertrofie ventriculară stîngă, fără tulburări de repolarizare (20 blocuri focale drepte)	68	37
Hipertrofia ventriculară stîngă cu tulburări de repolarizare (6 blocuri focale drepte)	27	20

Autorii insistă asupra blocului focal drept (56 cazuri—30%), a cărui explicație nu este clară (martor al unei hipertrofii ventriculare drepte constituită în perioada fetală?). O hipertrofie ventriculară stîngă puternică sugerează o leziune aortică concomitentă — stenoză sau insuficiență. Se mai pot întîlni diferite tulburări de ritm sau conducere.

Vectocardiograma arată lipsa sau reducerea componentei inițiale în proiecție orizontală, rotație antiorară și deplasare importantă posterioară (5).

Balistocardiograma a fost apreciată ca un element de sprijin al diagnosticului: absența undei K (Brown H. R. jr., 1949, Nickerson J. L. și col., 1951) (34), care reapare după operații cu succes în timp ce la ceilalți hipertensivi unda K este amplă (Dock W.) (35). Alți autori nu confirmă această observație, unda K fiind normală în cazuri de coarctație de aortă tipică. Așa cum se exprimă Dock W., H. Mandelbaum și R. A. Mandelbaum (1953) (35) „traseele balistice nici nu pun, nici nu exclud diagnosticul de coarctație de aortă, dar balistocardiograma de rutină va putea conduce uneori la diagnosticul de coarctație și adesea va adăuga o dovadă în plus stenozei de aortă".

Cît privește *fundul de ochi*, Pickering (11) remarcă lipsa exudatelor și edemului papilar la toți cei 40 bolnavi examinați de Granström (1951), înaintea intervenției de către Crafoord. Destul de frecvent (50%), examenul fundului de ochi arată însă modificări ale arterelor retiniene și anume (37): tortuozitate difuză (arterele descriu bucle în „tire-bouchon" sau „cîrcei de viță") și pulsatilitate sincronă cu pulsul („pulsații serpentine"). Deși modificările menționate se pot observa și în afara coarctației de aortă, frecvența lor mare conferă examenului oftalmologic o oarecare valoare diagnostică. Interpretarea etiopatogenică dată acestor modificări ar fi o anomalie retiniană congenitală, coexistînd cu coarctația de aortă, mai curînd decît secundar hipertensiunii. Cît privește absența retinopatiei hipertensive în cursul evoluției coartacției de aortă (cu toată creșterea uneori importantă a tensiunii arteriale în jumătatea superioară a corpului, inclusiv a tensiunii arteriale centrale a retinei) ar arăta, după Mireille Bonnet (37) că singur factorul mecanic este insuficient pentru a o produce în lipsa unui factor renal, primitiv sau secundar. Autoarea subliniază contribuția substanțială la studiul manifestărilor oftalmoscopice în stenoza istmică a aortei pe care au adus-o unii autori ca: P. Bonnet și L. Bonnet (1950—1954), K. O. Granström (1951) și G. L. Walker (1952) (37).

În concluzie, *diagnosticul* de coarctație de aortă se poate stabili prin *mijloace clinice simple* (5, 8, 10, 12, 38, 39, 40, 41, 42, 43): diferența între tensiunea arterială de la membrele superioare și cele inferioare, absența/slăbirea pulsului la artera femurală, comparativ cu pulsul radial sau carotidian, artere intercostale (sau ale peretelui abdominal anterior) vizibile și palpabile, freamăt și suflu parasternal sau interscapular, axilar sau pe peretele toracic anterior și inferior, eroziuni pe marginea inferioară a arcurilor posterioare a coastelor, toate acestea la un copil, adolescent sau adult tînăr (hipertensiune arterială juvenilă). Eroarea de diagnostic apare cu atît mai regretabilă cu cît prognosticul este, în general, întunecat și pierderea momentului chirurgical scade serios șansele de supraviețuire.

Pentru aprecierea *complicațiilor* folosim analiza a 104 cazuri de coarctație de aortă, verificate postmortem după Reinfenstein, Levine și Gross — 1947 și Gross — 1951 (44) care disting 5 tipuri de deces:

1 26% cauze incidentale (nelegate de malformația vasculară);

2 22% endocardită bacteriană (cel mai des pe leziuni aortice congenitale sau cîștigate asociate);

3 23% ruptura aortei ascendente (hemopericard) sau descendente, la distanță de stenoză (în bronhii, esofag sau cavitatea pleurală);

4 18% insuficiență cardiacă (mai ales la persoanele în vîrstă);

5 11% hemoragii intracraniene (pe un anevrism miliar de tip congenital, în poligonul lui Willis).

Prin urmare, cele mai obișnuite complicații ce se pot ivi în evoluție sînt: insuficiența cardiacă congestivă, endocardita bacteriană, ruptura aortei sau accidente vasculare cerebrale (hemoragie subarahnoidiană sau cerebrală) (5, 11, 45).

Prognosticul este divergent apreciat, fapt explicabil prin lotul de cazuri analizate (tip infantil sau adult), numărul de cazuri și durata urmăririi (10, 11, 46, 47). Iată cîteva opinii în ordine cronologică:

Blackford (1928), pe 323 cazuri (atît tip infantil cît și adult) afirmă că doar 68 bolnavi au atins vîrsta de 40 ani (cit. 5).

Hamilton și Abbot (tot în 1928) apreciază longevitatea medie la 35 ani (cit. 5).

Reifenstein și col. (1947) (44), pe 104 cazuri tip adult, notează aceeași longevitate medie și faptul că doar 61% au atins vîrsta de 40 ani.

Desgeorges M. și col. (1963) (10) — 243 cazuri între 3—51 ani — relevă raritatea diagnosticării coarctației după 30 de ani; autorul arată că „un individ în vîrstă de 2 ani și atins de coarctație are trei șanse din patru de a muri înainte de 35 de ani".

Heintz și Losse (1969) (7) afirmă că 75% din pacienții cu coarctație de aortă mor înainte de 40 de ani, ruptura de aortă întîlnindu-se în 20% cazuri iar moartea subită în 10%.

În contradicție cu aceste păreri, apare nota optimistă emisă de H. Taussig, în 1947 (cit. 10). Noi însă subscriem la cele scrise de Ch. Friedberg (1966) (38), după care „perspectiva generală — în coartacția de aortă — cu privire la o viață normală, apare a fi redusă".

Dintre formele *atipice*, particulare, menționăm:

— *Coarctația abdominală*, care pretează la confuzii cu hipertensiunea arterială esențială, sau cu tromboze/stenoze cîștigate (sindrom Leriche), nu rareori ducînd la astuparea arterelor renale, poate fi suspectată în prezența unei hipertensiuni arteriale în care, în timp ce aorta are pulsații ample, pulsul la femurală lipsește sau este foarte slab; uneori un suflu abdominal (locul stenozei) se poate asculta. Alte semne sugestive sînt (10): dezvoltarea unei circulații epigastrice (ca în obs. noastră nr. 14), lipsa eroziunilor costale și silueta cardioaortică normală; aortografia lămurește diagnosticul.

— Asocierea unui *canal arterial deschis* (unele date au fost deja amintite): a) cînd canalul arterial este foarte îngust (cum se întîlnește deseori), suflu sistolo-diastolic caracteristic subclavicular stîng poate lipsi (Grosse-Brockhoff pe 32 cazuri confirmate operator, constată numai în 2 cazuri prezența acestui suflu); în atare cazuri, clinica și hemodinamica sînt puțin schimbate (5);

b) cînd canalul arterial este de mare calibru, situat substrictural (tipul fetal), sîngele venos este trimis în jumătatea inferioară a corpului și găsim la noul născut următoarele semne: hipertensiune arterială moderată, absentă la membrele superioare, cu puls femural păstrat, cianoza „diferențială" (în jumătatea inferioară), cu hipocratism predominant la degetele de la pi-

cioare, hipertrofie ventriculară dreaptă pe ecg iar la angiocardiografie opacifierea aortei imediat după aceea a ventriculului drept. Mortalitate precoce (primele săptămîni, luni, după naștere), dacă nu se intervine rapid (5, 10, 48, 49).

— Leziunile *aortice:* aortă bicuspidă, insuficiență aortică sau stenoza aortei, pot fi locul unei grefe osleriene; se însoțesc de suflurile caracteristice și manifestă o hipertrofie ventriculară stîngă netă pe ecg.

— În cursul *sarcinei,* se poate produce avortul spontan (Mortensen și Ellsworth, 1965) (42); o statistică de 150 cazuri din literatură (teza lui Rouger J., 1955 — cit. 10) admite o mortalitate maternă între 10—20%, prin accidente vasculare cerebrale sau endocardită Osler. Mai recent, au fost publicate cazuri de intervenții chirurgicale cu succes chiar în cursul sarcinii (Santy, Oeconomos etc); întreruperea temporară a circulației aortice nu pare a influența fătul.

Tratamentul coarctației de aortă este numai chirurgical, de preferat între 10—20 ani (vezi cap. Chirurgia hta secundare). Vom aminti aici perspectivele actului chirurgical: 1. mortalitatea operatorie între 3—6% (50; 51); 2. normalizarea/ameliorarea tensiunii arteriale în 90% din cazuri (52, 53) — fig. 8. Este de reținut de asemenea așa-numita hta „reactivă sau paradoxală" (52, 54); creșterea tensiunii arteriale peste valorile preoperatorii — pulsația la femurală fiind prezentă — în primele ore (12—36) sau zile (2—4) postoperator, însoțită uneori de ileus sau chiar necroze sau perforații intestinale. Explicația ipotetică: ridicarea bruscă a clemei aortice, cu rupturi de intimă sau spasme arteriolare (52).

Sindromul crosei aortice, de natură arteriosclerotică cel mai des și rareori prin afecțiuni inflamatorii (arterită Takayatsu sau giganto-celulară, lues, colagenoze) se poate însoți de o hta rară la membrele inferioare (prin urmare invers ca în coarctația de aortă). Regimul de hipotensiune din zona sinusului carotidian (consecința obliterării ramurilor arteriale respective) înlătură stimulul adecvat pentru baroreceptorii acestei zone.

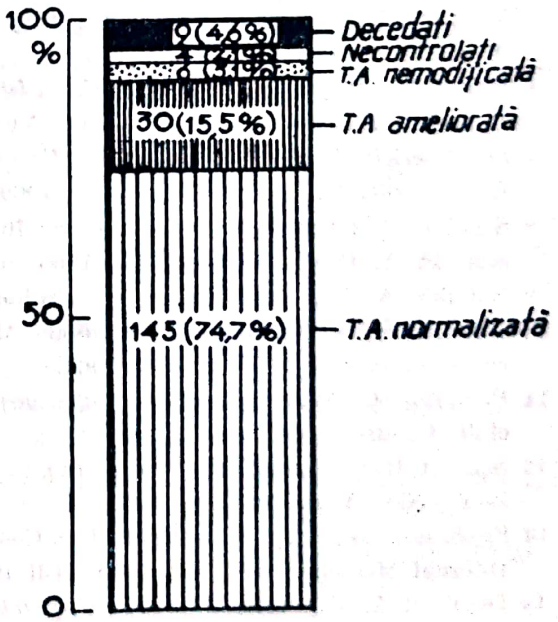


Fig. 8. Rezultatele tratamentului chirurgical pe 194 bolnavi cu stenoza istmului aortei *(după Heberer G., 1972).*

Hipertensiunea arterială și stenoza subaortică hipertrofică. Această formă de cardiomiopatie obstructivă (stenoza musculară hipertofică subaortică) poate fi congenitală sau cîștigată (55). Brock (56) arată în 1957 că o hta sistemică, preexistentă, prin hipertrofia concentrică a regiunii subvalvulare a ventriculului stîng, poate să producă obstrucția camerei de ejecție, devenind astfel cauza stenozei subaortice hipertrofice (observații similare

au fost publicate de Moreyra și col., Ewy și col. (cit. 57). Hamby R. I. și col. (1971) (57), pe 8 cazuri personale dovedesc prin cateterism cardiac (7 cazuri) și necropsie (1 caz) o stenoză musculară subaortică, pe care o atribuie hta preexistente/coexistente. Hipertrofia musculară permite alipirea pereților camerei de ejecție a ventriculului stîng în sistolă, similar situației dintr-o coarctație de aortă sau stenoză aortică valvulară, hta putînd fi deci socotită drept factorul etiologic al stenozei subaortice hipertrofice. Hamby și col. atrag atenția că apariția unui suflu sistolic la un pacient tratat pentru hta, trebuie suspectat de stenoză subaortică hipertrofică. De asemenea, intensificarea suflului prin nitrit de amil poate servi la depistarea unei forme latente de stenoză subaortică hipertrofică. Nu trebuie ignorat și un alt aspect: hta, prin presiunea sistolică ridicată, poate masca o stenoză subaortică hipertrofică, împiedicînd apoziția pereților camerii de ejecție a ventriculului stîng, în sistolă. Ca tratament, autorii menționați optează pentru propranolol în doze mari și numai în caz de eșec indică actul chirurgical.

BIBLIOGRAFIE

1 Coarctația de aortă

1 Jarcho S.: *Coarctation of the aorta* (Meckel, 1750; Paris, 1751) Amer. J. Cardiol., 7: 844 1961.

2 Jarcho S.: *Coarctation of the aorta (Otto 1824; Bertin, 1824)*; Amer. J. Cardiol., 8: 843, 1961.

3 Jarcho S.: *Coarctation of the aorta (R. Graham, 1814)*; Amer. J. Cardiol., 8: 264, 1961.

4 Jarcho S.: *Coarctation of the aorta (Raynaud, 1928)*; Amer. J. Cardiol., 9: 591, 1962

5 Grosse-Brockhoff F., Loogen Fr., Schaede H.: *Aorten - Isthmusstenose*, în Handbuch der inneren Medizin (red. Bergmann, Frey și Schwiegk), edit. Springer—Berlin, 1960, vol. 9, partea 3, p. 445.

6 Scherf D., Boyd J. L.: *Koarktation (Isthmusstenose) der Aorta*; în Herzkrankheiten und Gefässerkrankungen; edit. Springer, Viena, 1955, p. 289.

7 Schölmerich P.: *Kardiovaskuläre Hochdruck*, în Arterielle Hypertonie (red. Heintz și Losse), edit. G. Thieme—Stuttgart, 1969, p. 264.

8 Segal B. L.: *Coarctation of the aorta*; în Cardiovascular Disorders (red. Brest și Moyer), edit. F. A. Davis, Philadelphia, 1968, p. 515.

9 Bakulev A. N., Meșalkin E. N.: Vrojdenie poroki serdța; edit. Medghiz, 1955, p. 256.

10 Desgeorges M., Cavaillés J., Dalisson M.: *La coarctation de l'aorte et son traitement chirurgical*; Rev. prat., 13: 363, 1963.

11 Pickering G. W.: *Coarctation of the aorta*; în High blood pressure edit. J. și A. Churchill, Londra, 1968, p. 582.

12 Schlant R.: *Coarctation of the aorta*; în The heart (Hurst și Logue), edit. Mc Graw-Hill Book, New York, 1970, p. 625.

13 Friedman W. F., Braunwald E.: *Coarctation of the aorta*; în Harrison's Principles o Internal Medicine, edit. Mc Graw-Hill Book New York, 1970, p. 1176.

14 Dogliotti A. M., Actis Dato A.: *Coarctation de l'aorte*; în Cardiopathies opérables (monographies Sandoz), 1961, p. 60.

15 Vlodaver Z., Neufeld H. N.: *The coronary arteries in coarctation of the aorta*; Circulation, 37: 449, 1968.

Scanned with OKEN Scanner

41 Sacrez A., Brechemacher C., Erler-Iokovic C.: *La coarctation de l'aorte chez le sujet âgé*; J. méd. Strassbourg, 1: 213, 1970.
42 Mortensen J. D., Ellsworth H. S.: *Coarctation of the aorta and pregnancy*; JAMA, 191: 596, 1965.
43 Le Gall J. R.: *Coarctations aortiques*; La médicine praticienne, 510: 123, 1973.
44 Reiffenstein G. H., Levine S. A., Gross R. E.: *Coarctation of the aorta. A review of 104 autopsied cases of the adult type, 2 years of age and older*; Amer. heart. J., 33: 146, 1947.
45 Campbell M.: *The natural history of congenital aortic stenosis*; Brit. Heart J., 30: 514, 1968.
46 Maron B. J., Humphries J., O'Neal, Rowe R.D., Mellits E. D.: *Prognosis of surgically corrected coarctation of the aorta; a 20 year postoperative appraisal*; Circulation, 47: 119 1973.
47 Rothlin M., Scholer Y.: *Die Prognose angeborener Herzfehler*; Praxis, 63: 225, 1974.
48 Vernant P.: *Le rôle du canal artériel dans la vie foetale. Sa persistance anormale après la naissance*; Rev. prat., 14: 3 853, 1964.
49 Monaille J.: *La coarctation aortique du nourisson*; Arch. mal. coeur., 59: 35, 1966.
50 Enjalbert A., Eschapasse H., Gedem A., Mathé J.: *Chirurgie de la coarctation de l'aorte*; Toulouse médical, 7: 655, 1962.
51 Bolte H. D., Lüdcritz B., Strauer B. E.: *Kardiovaskuläre Formen der arteriellen Hypertonie*; Internist, 15: 139, 1974.
52 Heberer G., Eigler F. W.: *Operative Therapie bei arteriellen Hypertonie* în Arterielle Hypertonie (red. Heintz și Losse) edit. G. Thieme—Stuttgart, 1969, p. 381.
53 Heberer G.: *Chirurgische Aspekte der Hypertoniebehandlung*; în Aktuelle Hypertonie Probleme (red. Heintz și Losse), edit. G. Thieme—Stuttgart, 1972, p. 134.
54 Ingemar C. J., Tersler E.: *Hypertension after resection of coarctation of the aorta*; Brit. Heart J, 22: 370, 1961.
55 Glick, Braunwald E.: în Harrison's Principles of Internal Medicine, edit. Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1974, p. 1220.
56 Brock R.: *Functional obstruction of the left ventricle in acquired aortic subvalvular stenosis*, Guy Hosp. Rep., 106: 221, 1957.
57 Hamby R. I., Roberts G. S., Meron J. M.: *Hypertension and hypertrophic subaortic stenosis*; Amer. J. Med., 51: 474, 1971.

2. HIPERTENSIUNEA SISTOLICĂ ARTERIOSCLEROTICA

Hipertensiunea „sclerotică"; hipertensiunea „senilă"

Constantin I. Negoiță

Realitatea acestei forme de hta este de necontestat. În 1954 I. Enescu (1) afirma: „Se cunosc demult hipertensiuni arteriale, la persoane în vîrstă, datorită alterațiunilor pereților aortei și care se caracterizează prin creșterea presiunii sistolice, cu scăderea presiunii diastolice". În aceeași direcție G. F. Lang (2) scria: „Scăderea elasticității aortei și ramurilor sale, care apare în mod obligator la bătrîni, precum și sub influența arteriosclerozei, produce

creşterea tensiunii sistolice şi scăderea celei diastolice". El recunoaşte existenţa sa ca o entitate patogenetică şi clinică aparte, cînd declară mai departe : „În orice caz, creşterea tensiunii arteriale provocată de scăderea elasticităţii arterelor centrale nu face parte din tabloul bolii hipertonice (hta esenţială) nici prin etiologie, nici prin patogenie, nici prin manifestări şi evoluţie".

În practică, constatarea unei hta sistolice la persoane în vîrstă (peste 60 ani) este un fapt banal. *Frecvenţa* diferită cu care se întîlneşte în statisticile publicate reflectă — printre altele — şi modul de încadrare : criteriile sfigmomanometrice. Acest lucru va reieşi din analiza cîtorva statistici în rîndurile care urmează.

Prima este cea a lui Colandrea şi col. (1970) (3) pe 3 245 pensionari ai azilelor de bătrîni şi care relevă un procent de 13,9% hta sistolice (sistolica $\geqslant$ 160, diastolica $<$ 90 mmHg). Se mai notează creşterea presiunii sistolice cu înaintarea vîrstei, atît la bărbaţi, cît şi la femei, în timp ce dimpotrivă diastolica nu se ridică cu vîrsta.

A doua, în policlinica din Geneva (4), cuprinde 936 persoane între 66—70 ani şi 564 între 76—80 ani. După cum rezultă din tabelul 1, procentul celor ce pot fi socotiţi hta sistolice (după criteriile admise în tabel) oscilează între 6—23,8%.

Tabel 1

Repartiţia diferitelor tipuri de modificări tensionale la două grupe de vîrstnici

	Nr.	Normotensivi D$<$90,S$<$160	Hipertensivi sistolici D$<$90,S$\geqslant$160	Hipertensivi sistolici „limită" D = 90,S$\geqslant$160	Hipertensivi sistolo-diastolici D$>$90,S$\geqslant$160
66—70 ani	936	61,5%	6,0%	10,2%	22,2%
76—80 ani	564	38,8%	12,4%	23,8%	25,0%

după Fabre J., Weber I. (1972)

Pe un alt grup, tot din policlinica din Geneva şi care se referă la persoane între 75—86 ani, dar folosind criterii mai largi de încadrare (sistolica $>$ 160 şi diastolica $<$ 110 mmHg), Martin Garnier (cit. 4) admit 52% hta arteriosclerotice sistolice.

H. Losse (5), pe un material clinic propriu de 1 615 hipertensivi, diferite vîrste, găseşte o frecvenţă de 3,2% a hta arteriosclerotice.

Folosind drept limite 150 mmHg pentru sistolică şi sub 90 mmHg pentru diastolică, R. Lasser şi A. Master (6) (tabelul 2) calculează incidenţa hta sistolice — nu numai arteriosclerotice — la persoane aparent normale şi observă creşterea sa, între 30—60 ani, de la 1% la 10% la bărbaţi şi de la 0,5% la 11% la femei. Creşterea este bruscă între 55—65 ani, la ambele sexe, pentru ca apoi să devină mare la femei, mică la bărbaţi (6). Utilizînd drept limite superioare pentru vîrsta de 65 ani şi peste: 170 — bărbaţi şi 185 mmHg — femei, autorii sus menţionaţi apreciază la 4%, respectiv 3,5% hta sistolică.

Scanned with OKEN Scanner

Procentajul subiecților aparent sănătoși cu hipertensiune sistolică *Tabel 2*

Sex	Vîrsta (ani)	25—29	30—34	35—39	40—44	45—49	50—54	55—59	60—64	65—69
Bărbați		1,0	1,5	2,5	3,5	4,0	7,0	10,0	15,0	17,0
Femei		0,5	1,5	2,0	3,5	6,0	10,0	11,5	15,0	28,0

după Lasser R.P. și Master A.M., 1968

Evoluția tensiunii arteriale sistolice în raport cu vîrsta, la bărbați și femei (Winkelstein și Kantor) (7), într-un eșantion de populație, demonstrează deosebiri între 15—34 ani și 55—74 ani: în prima perioadă, incidența este mai mică la femei, pentru ca după 55 ani, fenomenul să se inverseze; la vîrsta medie (35—54 ani), frecvența hta sistolice ar fi identică la cele două sexe; se mai pot face și alte remarci:

la bărbați, după o tendință de creștere a tensiunii arteriale sistolice, asistăm la o stabilizare, pentru ca după 45 ani să se producă o etalare, cu tendință ascendentă;

la femei, există o stabilizare a tensiunii sistolice deja la 15 ani, debutul „descompunerii" fiind mai devreme decît la bărbați, la vîrsta de 35—40 ani; tendința la restabilizare după 65 ani este mai pronunțată la femei.

Morfopatologie. Scăderea elasticității rezervorului elastic are drept substrat morfologic un proces de arterioscleroză care se dezvoltă treptat în aortă și arterele mari. Aceste artere sînt elastice, cu predominența fibrelor și lamelor elastice din tunica medie (ceea ce explică culoarea galben palidă). Procentul mare de țesut elastic (care ajunge la 40% pentru aorta toracică) este reprezentat prin bogăția în elastină, o substanță proteică ce nu conține hidrocarbonate, mai puțin rezistentă la întindere decît colagenul și care, cu îmbătrînirea, se rarefiază și uneori se calcifică (ceea ce scade distensibilitatea vasului).

După Hass G. M. (cit. 8) procesul îmbătrînirii arteriale se însoțește de modificări biochimice ale elastinei, cu creșterea capacității de fixare a ionilor de calciu, nefiind vorba deci de o reducere cantitativă a elastinei; de asemenea, lamelele elastice ale peretelui aortic se rup iar colagenul sporește sub fibrele elastice. Rolul lor în propulsarea unui curent sanguin constant le-a atribuit denumirea de „vase de conducere" („Leitgefässe"). Deosebirile între modificările care au loc, în raport cu vîrsta, în arterele de tip elastic din Windkessel la normotensivi față de hipertensivi constau în (Rotter) (cit. 8):

o creștere procentual mai mică a greutății aortei ca la normotensivi (la aceștia, greutatea aortei sporește de la 24 la 66 g între 30—80 ani);

această creștere se datorește unei hipertrofii muscular-elastice difuze în faza de adaptare și într-o scleroză difuză a întregului perete vascular, ce cuprinde atît media, cît și intima, ulterior;

o arterioscleroză „în focare" a intimei, mult mai întinsă la hipertensivi față de normotonici;

uneori necroze localizate în tunica medie (tip medionecrosis idiopathica), punct de plecare al rupturilor de aortă sau anevrismelor disecante;

diferențele histologice și histochimice între modificările arterelor mari, legate de vîrstă, între hipertensivi și normotensivi, sînt de ordin cantitativ, iar nu calitativ.

O anchetă anatomopatologică minuțioasă, referitoare la etiologie, realizată la hipertensivi bătrîni — este vorba de analiza datelor la 1 000 bătrîni între 70—100 ani — ajunge la următoarele concluzii (10):

leziunile renale: stenoza de arteră renală, pielonefrita cronică sau micul rinichi unilateral, deși mai frecvent întîlnite, nu permit a le considera drept cauze posibile;

cît privește pseudoadenoamele suprarenaliene, ele sînt mai curînd urmarea leziunilor de atrofie ischemică a corticosuprarenalei, datorită arteriosclerozei vaselor perisuprarenaliene (cum a arătat Dobbie) (cit. 10).

Prin urmare, nici leziunile renale amintite, nici cele suprarenaliene, nu sînt specifice acestei forme de hta arteriosclerotică și nu au o semnificație etiologică.

Dat fiind oscilațiile tensiunii arteriale la vîrstnici, o altă ipoteză a fost emisă (cit. 11): aceea a dereglării baroreceptorilor din zona sinocarotidiană. Astfel Heymans (cit. 12) a dovedit că pierderea elasticității în zona sinusului carotidian produce hta, iar Dickinson C. J. (cit. 12) obține hta prin obstrucția arterelor vertebrale, confirmînd prin aceasta existența receptorilor intracranieni.

În sfîrșit, corelațiile anatomo-clinice ale aceleeași anchete (Chomette G., Berthaux și col.) (10) relevă predilecția ateromului pe aortă, coronare și popigonul lui Willis, ceea ce explică repartiția leziunilor vasculare (tabel 3): microramolismente și lacune în teritoriul cerebral, infarcte, însoțite sau nu de ruptură și hipertrofie miocardică semnificativă.

Tabel 3

Cauzele de mortalitate la bătrîni hipertensivi și normotensivi; cauze vasculare %

Nr. cazuri	Total	Cerebrale	Cardiace	Renale	Alte localizări
1 000 normotensivi	52,6	33,4	15	1,4	2,8
401 hipertensivi	71,5	40,5	26,5	1,8	2,7

după Chomette G. și col., 1972, modificat

Patofiziologie. Alături de rezistența periferică și debitul cardiac, un important factor în reglarea presiunii arteriale îl reprezintă elasticitatea arterelor mari, de tip elastic: aortă și ramurile sale principale, care alcătuiesc ceea ce școala germană numește „Hochdrucksystem" (13). Acest segment arterial este elastic: el permite ca parte din sîngele ejectat de ventriculul stîng în sistolă să fie înmagazinat (volum de înmagazinare), altă parte scurgîndu-se direct la periferie (volum de scurgere) (1). Volumul de sînge înmagazinat în sistolă în aortă și ramurile sale principale, va fi cedat mai

departe în diastolă; în acest mod, presiunea de deformare parietală, care a destins pereții aortei în sistolă (energia potențială a țesutului elastic) este eliberată în diastolă, prin destinderea elastică, în energie cinetică de scurgere. Prin aceasta curentul sanguin, intermitent la origine, se transformă în curent continuu la periferie: este funcția de „Windkessel", care a fost numită „rezervor elastic" de către Weber E. Arterioscleroza arterelor mari scade extensibilitatea rezervorului elastic în sistolă, nepermițînd înmagazinarea unei cantități mari de sînge și opunînd o rezistență mai mare scurgerii sîngelui în sistolă („Einflusshinderniss"-Siegenthaler și Veragut) (14), presiunea sistolică va crește. În diastolă, diminuarea reculului elastic, va tinde a scădea presiunea diastolică (crește deci amplitudinea pulsului, deci presiunea diferențială). În lumina acestor date, s-a interpretat hta arteriosclerotică ca o hipertensiune de elasticitate („Elastizitätshochdruck") (15), un mod prea simplist de înțelegere după cercetările mai recente (Wetterer și col.) (cit. 16).

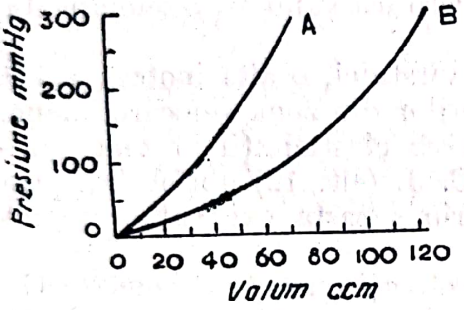


Fig. 1. Diagrama relației presiune/volum. Curba A: extensibilitate micșorată; curba B: extensibilitate normală *(după Simon și Mayer, 1958)*

Simon și Mayer (cit. 13, 15) au studiat la cadavre relațiile dintre modificările de volum și cele de presiune, în raport cu vîrsta (se recolta aorta și apoi se umplea sub presiune cu lichid). După cum reiese din fig. 1, la vîrsta medie, o creștere a presiunii de 40 mmHg (de la 80 la 120 mmHg), sporește volumul aortei cu 30 ml — aproape jumătate din volumul sistolic (curba B). Odată cu îmbătrînirea aortei (pierderea/scăderea elasticității) rezultă că se produce o creștere mai mare a presiunii la același volum sistolic (curba A). Mărirea capacității rezervorului elastic, prin creșterea în lungime și suprafață transversală, cu înaintarea în vîrstă (volumul aortei reprezintă 1/5 din întregul volum al lui „Hochdrucksystem" — deci 170 ml), tinde a compensa, pînă la un punct, scăderea elasticității (13). Într-adevăr, angiocardiogramele dezvăluie o creștere caracteristică a volumului aortic, la persoanele vîrstnice (Dotter C. T. și Steinberg I.) (cit. 8).

În concluzie, hta arteriosclerotică se caracterizează:

hemodinamic, prin scăderea elasticității rezervorului elastic (Windkessel), consecutiv arteriosclerozei aortei și arterelor mari, debitul cardiac și rezistența periferică fiind normale;

sfigmomanometric, prin creșterea tensiunii sistolice, cu diastolica normală/coborîtă și mică creștere a presiunii arteriale medii, calculată după formula lui Wezler și Böger: Pd + (P ×0,43), în care:

Pd = presiunea diastolică

P = presiunea diferențială sau amplitudinea pulsului (A).

Aspecte clinice. Pe scurt, este vorba de o hta sistolică cu presiunea diastolică normală sau chiar coborîtă, apărută la o persoană vîrstnică (peste 60 ani). Criteriile recomandate de J. Conway (cit. 5) tind să dea o definiție mai precisă:

Scanned with OKEN Scanner

1)tensiunea arterială diastolică nu trebuie să depășească 100 mmHg ; 2) tensiunea arterială diferențială să corespundă cel puțin nivelului tensiunii diastolice și 3) orice altă cauză de creștere a tensiunii sistolice să fie eliminată (insuficiență aortică, bloc a-v total, tireotoxicoză etc.).

Într-un studiu clinico-statistic, efectuat de noi în 1970 (17, 18), pe un lot de 1489 hipertensivi (criteriile O.M.S.), un număr de 238 bolnavi 15,1% au fost etichetați cu hta arteriosclerotică. Ei îndeplineau cele trei criterii ale lui Conway și manifestau—în grade variabile — semne de arterioscleroză periferică sau viscerală. Este de notat că 90% aveau vîrsta de peste 61 ani și predominența sexului feminin (57,7%) față de 25,2% bărbați (fig. 2).

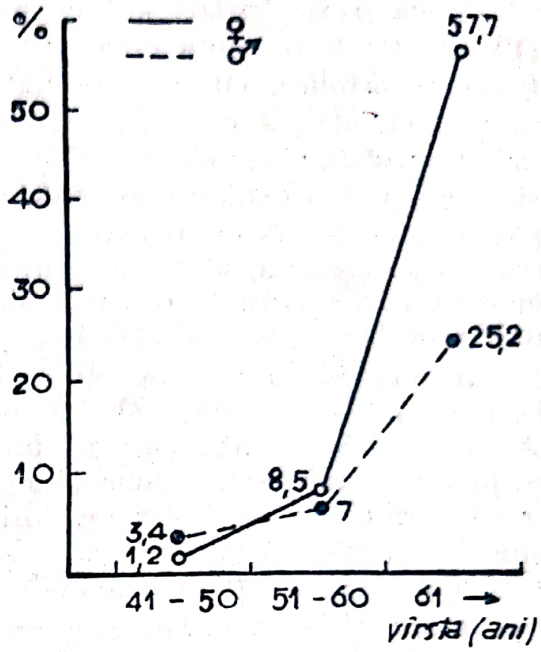


Fig. 2. Repartiția pe vîrstă și sex a 238 cazuri de hipertensiune arteriosclerotică ; statistica proprie (1970)

Există încă unele divergențe de opinii cu privire la limitele normale ale tensiunii arteriale la vîrstnici, motiv de oarecare dificultate în încadrarea acestor bolnavi. Astfel, un mod de exprimare constă în a calcula tensiunea sistolică după formula (5): 100 mmHg + vîrsta (în ani); de ex. o persoană la 80 ani, cu o tensiune arterială sistolică de 180 mmHg, poate fi considerată normală.

Lasser și Master (6) apreciază că la persoanele trecute de 65 ani, o tensiune sistolică mai mare de 170 mmHg la bărbați și peste 185 la femei, cu o tensiune diastolică ce nu depășește 90 mmHg, definește hta arteriosclerotică.

După Fillastre J. F. și col. (11) „o persoană în vîrstă se va considera ca hipertensivă dacă cifrele presiunii arteriale sistolice și diastolice depășesc, respectiv, 180 și 100 mmHg, bazîndu-ne pe mai multe măsurători, dat fiind instabilitatea tensională constatată de la o zi la alta".

Noi considerăm că, din punct de vedere practic și din considerente de standardizare internațională, criteriile O.M.S., deși oarecum arbitrare, coroborate cu cele a lui Conway, trebuie să rămînă valabile și pentru persoanele peste 60 de ani. A include în hta arteriosclerotică a vîrstnicilor și hipertensiunea „sistolodiastolică" (diastolica peste 100 mmHg), așa cum o face Fillastre și col. (11) nu ni se pare judicios ; în atare situații, afectarea renală (de obicei aterom pe trunchiul arterelor renale sau afectarea arteriosclerotică a ramurilor intrarenale) explică, prin creșterea rezistențelor periferice, creșterea diastolicei, ceea ce nu mai permite a vorbi de o formă de hipertensiune cardiovasculară (cum este hta arteriosclerotică).

Deși, în genere, moderate, valorile tensiunii arteriale sistolice pot depăși adeseori 200 mmHg, atingînd chiar 250 mmHg și mai mult.

Scanned with OKEN Scanner

Două *particularităţi* sînt de remarcat în evoluţia hta arteriosclerotice (19, 20, 21) :1. prezenţa unor *creşteri subite*, uneori alarmante, în criză, a tensiunii sistolice, cu mari oscilaţii tensionale, fenomen care nu s-ar observa chiar atît de rar (3, 5, 8, 19) şi 2. posibilitatea unei *hipotensiuni arteriale ortostatice*. Explicarea fluctuaţiilor largi ale presiunii arteriale, cît şi a tendinţei la scăderi tensionale în ortostatism, poate fi găsită în : a) imposibilitatea rezervorului elastic care şi-a pierdut elasticitatea de a amortiza creşteri suplimentare ale sîngelui, consecutiv măririi debitului cardiac în efort fizic, ortostatism sau emoţii (21, 22) sau b) scăderea sensibilităţii reflexelor barorecoptoare (8, 16).

În opoziţie cu hta diastolică, hipertensiunii sistolice arteriosclerotice nu i s-a acordat o importanţă. O atare optică apare azi eronată în lumina datelor statistice deja amintite în introducerea la hta cardiovasculară (3, 11, 12) cu privire la rolul său în morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară. Contrar părerii unora, hta arteriosclerotică are, cum o afirmă Gubner (12), o semnificaţie patologică, în special sub două aspecte : suprasolicitarea inimii şi complicaţiile vasculare cerebrale.

Suprasolicitarea inimii este consecinţa măririi travaliului ventriculului stîng, obligat să învingă o rezistenţă mărită a rezervorului elastic în propulsarea sîngelui (23, 24, 25). Frecvenţa *complicaţiilor cardiace* apare net în toate statisticile publicate. Astfel, în ancheta lui Colandrea M. A. şi col. (3), efectuată pe o populaţie între 55—84 ani, există o diferenţă semnificativă între mortalitatea cardiovasculară la persoanele cu hta şi martorii normotensivi : 9,7% faţă de 1,4% (deci $p < 0,05$). Aceeaşi situaţie şi din punctul de vedere al morbidităţii cardiace: o frecvenţă sporită a infarctului de miocard şi anginei pectorale, o prezenţă de două ori mai ridicată a calcificărilor aortice şi un raport cardiotoracic (Groedel) mai ridicat (fig. 3); în schimb, semnele electrocardiografice de suprasolicitare ventriculară stîngă se întîlnesc cu o frecvenţă egală la cei cu sau fără hta. Explicaţia că hipertrofia ventriculară stîngă nu este atît de marcată, uneori lipsind sau fiind minimă, ar putea fi corelată cu durata relativ mai scurtă a solicitării ventriculului stîng, hta arteriosclerotică apărînd mai tardiv ca hta esenţială (6).

Creşterea travaliului ventriculului stîng şi capacitatea aortică mărită alterează dinamica ejecţiei şi explică aspectele balistocardiografice ce apar cu înaintarea în vîrstă (12). Scăderea funcţiei contractile a inimii (a forţei cinetice), corelată într-o măsură cu procesul de ateroscleroză coronariană, contribuie şi ea la modificarea balistocardiogramei (26). Cele mai frecvente modificări ale balistocardiogramei în hta ar fi apariţia de unde K ample şi variaţii mari respiratorii a lui

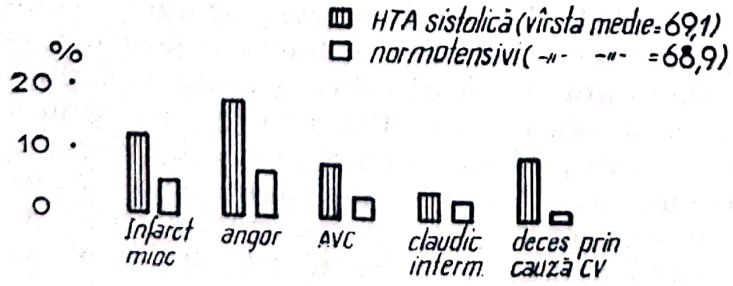


Fig. 3. Mortalitatea şi morbiditatea cardiovasculară la persoanele vîrstnice, cu sau fără hipertensiune arterială *(după Colandrea, 1968).*

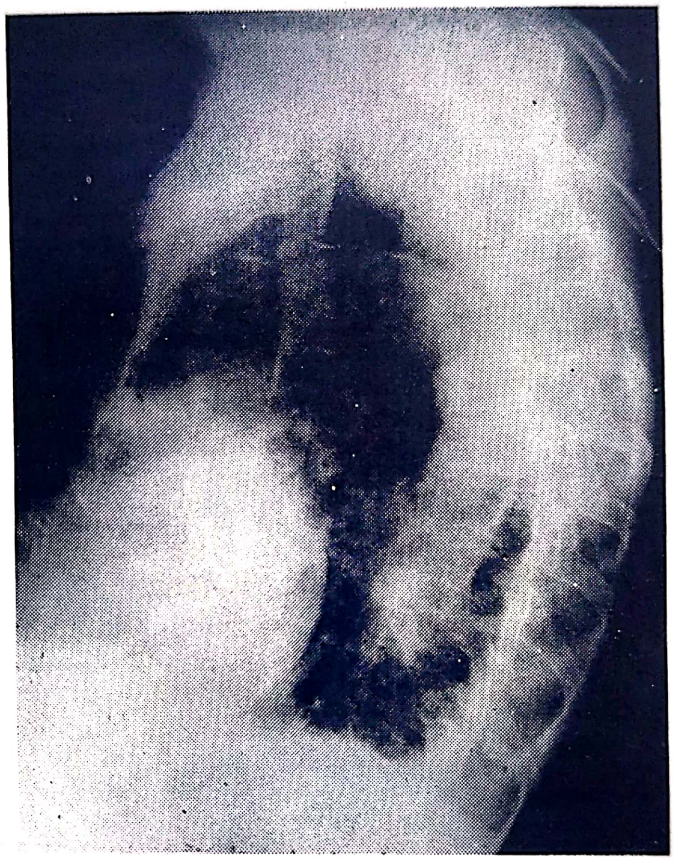


Fig. 4. Modificări radiologice ale aortei în hipertensiunea arterio-sclerotică

Scanned with OKEN Scanner

I — J. (27). Rezultă reținerea cu care trebuie interpretată o balistocardiogramă la hipertensivii peste 60 ani.

Scleroza arterelor pancreasului, favorizată de hta arteriosclerotică, ar explica proporția mult mai mare a diabetului zaharat întîlnită la cei cu hta sistolică : 26,4% față de 9,7% (martori) (3).

Examenul *radiologic* al toracelui arată o aortă dilatată, opacifiată și deseori cu calcificări pe butonul aortic și aorta descendentă ; hipertrofia ventriculului stîng este moderată și inconstantă (fig. 4).

Expresie a procesului arteriosclerotic, arterele periferice apar dure, sinuoase, puternic pulsatile ; hipersfigmia reflectă creșterea amplitudinii pulsului (tensiunea diferențială mărită).

Cercetări personale (28) asupra oscilogramei (înregistrată cu un procedeu electropneumatic, folosind tensiometrul electronic Comet) și vitezei undei pulsatile (cu aparatul Synkardon), întreprinse la bolnavi cu hta, de vîrste diferite, ne-au arătat :

scăderea indicelui oscilometric odată cu avansarea leziunilor arteriale periferice ;

existența unei relații inverse între indicile oscilometric și viteza undei pulsatile, dovadă a gradului de rigiditate arterială ;

imposibilitatea de a descrie o formă specială a oscilogramei în hta și nici a unui raport constant între indicile oscilometric și presiunea arterială diferențială (28, 29).

Piezograma carotidiană, înregistrată corect și interpretată cu atenție, se caracterizează în hta (A. Meyer-Heine) (30, 31) prin asocierea a trei elemente : prelungirea ascensiunii sistolice, ridicarea vîrfului undei dicrote și durata sa scurtă. Mai mult chiar, autorul scoate în evidență, în hta arteriosclerotică, a unui dicrotism anormal de jos și scurt, nuanță diferențială față de alte forme de hta : esențială, labilă și renală (din nefropatii cronice).

O *insuficiență cardiacă* însoțește deseori evoluția hta arteriosclerotice, dificultatea fiind recunoașterea legăturii cauzale, întrucît în momentul instalării sale tensiunea arterială a scăzut (consecutiv scăderii forței de contracție a pompei cardiace). Numai o anamneză atentă va descoperi, în urmă cu ani de zile, o hta. În afara factorului mecanic (presiune crescută sistolică), în declanșarea acestei insuficiențe cardiace mai intervin : hipoxia miocardului, favorizată de lipsa paralelismului între dezvoltarea patului capilar coronarian și hipertrofia miocardică, precum și orientarea predilectă a metabolismului miocardului spre sinteză proteică mai mult decît activitate contractilă, funcțională (32).

Tulburări de ritm cardiac auricular se întîlnesc frecvent.

Al doilea grup de tulburări îl constituie „*boala cerebro-vasculară*“ (12) manifestată prin simptome ca : cefalee, ameteli — vertij, dificultăți în adaptarea la ortostatism, tulburări de vedere, scăderea activității intelectuale, toate exprimînd o insuficiență circulatorie cerebrală. Leziunile arteriolelor cerebrale (degenerescența fibrinoidă în primul rînd) sînt responsabile de apariția de hemoragii în creier, în special în artera lenticulostriată (supranumită „artera hemoragiei cerebrale“), mai rar în cerebel sau trunchiul cerebral. Originea hemoragiilor o pot constitui și microanevrismele arterelor cerebrale, care au fost descrise încă din secolul XIX de Bouchard și Charcot (33). Prognosticul accidentelor vasculare cerebrale la hipertensivii vîrstnici este mai rău ca la normotensivi (11) și ele se întîlnesc cu o frecvență de 3—5 ori mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

Subliniem următoarele *caracteristici clinice* ale hta arteriosclerotice:

existența oscilațiilor tensionale și tendința la hipotensiune ortostatică;
frecvența complicațiilor cardiace și cerebrale;
raritatea atingerii renale;
raritatea formei maligne (accelerate).

Importanța sa practică este în creștere, dat fiind longevitatea sporită a omului.

Clinicianul, în lumina celor afirmate la capitolul morfopatologie, în fața unei hta arteriosclerotice va restrînge investigațiile complimentare paraclinice la minimum necesar, vizînd numai evaluarea stării funcționale (răsunetul asupra „organelor țintă") (34). Dealtfel și aprecierea stării funcționale se face dificil: sînt oare modificările fundului de ochi, ale electrocardiogramei sau explorării funcționale renale, consecința hta sistolice arteriosclerotice sau ele nu exprimă decît procesul de îmbătrînire vasculară? („fizioscleroza" lui Max Buerger).

Tratament. Aici se ridică două probleme:

a) a dovedi *beneficiul* tratamentului;

b) care sînt *particularitățile* terapiei antihipertensive?

a) *Valoarea tratamentului.* Dat fiind că medicația antihipertensivă scade debitul cardiac, s-a ivit natural o reținere, legată de reducerea posibilă a debitelor regionale: coronarian și cerebral și așa uneori scăzute la hipertensivii vîrstnici. Dacă micșorarea necesităților în oxigen ale miocardului compensează reducerea debitului coronarian, evitîndu-se vreun incident de insuficiență coronariană, mai litigios a apărut posibilitatea unui efect nociv asupra circulației cerebrale (21). O scădere de circa 20% a debitului cerebral a fost dovedită după administrare orală a antihipertensivelor (Nowak P., cit. 12); în schimb la indivizii care au avut în trecut un accident vascular cerebral o scădere cu 20 mmHg a presiunii arteriale medii, se însoțește în a 15-a zi, de o mărire cu 10% a debitului cerebral (Meyer J. S. și col., cit. 12). Mînuite cu prudență, în dorința de a obține o scădere progresivă și moderată a tensiunii arteriale, drogurile antihipertensive nu par vătămătoare ci dimpotrivă, cum vom arăta imediat, ele măresc longevitatea și evit complicațiile cerebrale.

În sprijinul acestei afirmații, vin două studii. Primul, al lui Priddle și col. (11, 21) care compară, pe 128 bolnavi hipertensivi în vîrstă de 60—96 ani, mortalitatea: în lotul tratat 29%, la cel netratat 59% ($p < 0{,}001$). Al doilea, al lui Carter A. B. (11) se referă la 99 indivizi hipertensivi, între 60—79 ani, care au prezentat un accident vascular cerebral anterior și repartizați în 2 grupe: cu sau fără tratament antihipertensiv. După 2—6 ani (tabel 4) atît scăderea mortalității, cît și a recidivelor de accidente vasculare cerebrale era net semnificativă în lotul tratat ($p < 0{,}05$). Concluzia: utilitatea medicației antihipertensive la persoanele cu hta arteriosclerotică.

Există însă și părerea că hta arteriosclerotică ar reprezenta un fenomen de adaptare, necesar a menține un debit periferic corespunzător (4).

b) *Particularitățile medicației antihipertensive.* Se vor lua următoarele precauții: doze mici și progresive, înlăturarea medicamentelor antihiper-

Tabel 4

Mortalitatea şi accidentele vasculare cerebrale la hipertensivi vîrstnici, trataţi şi netrataţi

A. *Mortalitate*

29% la subiecţii trataţi
59% la subiecţii netrataţi
Studiu pe 128 bolnavi între 60—90 ani

după Priddle, 1968

B. *Mortalitate*

26% la subiecţii trataţi
46% la subiecţii netrataţi

Recidive ale accidentelor cerebrale

20% la subiecţii trataţi
44% la subiecţii netrataţi
Studiu pe 99 hipertensivi, între 60—79 ani, urmăriţi timp de 2—6 ani

după Carter A.B., 1970

tensive ce dau adesea hipotensiune arterială: guanetidina şi ganglioplegicele; control regulat al tensiunii arteriale în picioare. Scopul tratamentului: o tensiune arterială sistolică sub 160 mmHg în ortostatism.

Indicaţiile cuprind hipertensivii vîrstnici, chiar asimptomatici, cu valori net crescute ale tensiunii sistolice peste 160 mmHg (controale repetate); cu atît mai mult dacă există şi o creştere a diastolicei peste 95 mmHg.

De preferat asocierea unui diuretic tiazidic (ex. hidroclorotiazidă 12,5—25 mg, zilnic dimineaţa sau butatiazidă, 2,5—5 mg) cu un antihipertensiv de tipul: reserpină, clonidin sau alfametildopa. Furosemidul şi acidul etacrinic, dat fiind acţiunea lor diuretică prea mare, ce poate antrena tulburări electrolitice şi accentua astenia, se vor evita. Hidrazinoftalazinele, prin acţiunea lor tahicardizantă, pot facilita o insuficienţă cardiacă sau coronariană, motiv de a nu fi utilizate. În tabelul de mai jos, redăm dozele medii recomandabile care însă cer a fi adaptate cazului respectiv, în raport cu toleranţa (tabel 5).

Tabel 5

Dozele medii de hipertensive folosite la hipertensivi vîrstnici

Denumirea comună internaţională	Doza pe cpr.	Doza medie zilnică
Reserpina	0,25 mg	0,25—0,75 mg
Alfametildopa	0,250 g	0,25—1 g
Clonidina	75 gama	75—450 gama

Combinaţii ale acestor antihipertensive pot fi făcute, cu scăderea dozei fiecărui medicament în parte.

Ca orice medicaţie antihipertensivă, condiţia succesului este ca tratamentul să fie cronic, zilnic, evitîndu-se întreruperile bruşte (pericol de he-

moragii cerebrale sau accidente coronariene) și schimbarea nejustificată a medicamentului.

Tulburările cerebrovasculare (cefalee, ameţeli, tulburări de memorie sau tendinţe depresive) pot fi favorabil influenţate prin hydergin (părţi egale de dihidroergocornină, dihidroergocristină și dihidroergocriptină metansulfonat), ca un activator al metabolismului cerebral : scade rezistenţa capilară cerebrală, creşte irigaţia cerebrală și ameliorează utilizarea glucozei și oxigenului de către neuron. În plus, posedă și oarecare acţiune hipotensivă. Se prezintă sub formă de picături (1 ml = 20 pic. = 1 mg) sau tablete (1,5 mg). Se recomandă administrare prelungită (3 luni) fie 30 picături, fie o tabletă, de 3 ori pe zi.

Dieta hiposodată nu va fi atît de strictă, ea putînd cauza anorexie și accentua astenia, cu scăderea activităţii motorii și intelectuale (11, 12, 21).

BIBLIOGRAFIE

2. Hipertensiunea sistolică arteriosclerotică

1 Enescu I., Bădărău Gh., Kraus I.: *Dinamica sistemului arterial în boala hipertonică*; Bul. Ses. Șiinț. Inst. Med. Iași, 1954, p. 375.

2 Lang G. F.: Boala hipertensivă; Edit. pentru lit. științ., p. 216., 1953.

3 Colandrea M. A., Griedman G. D., Nichman M. Z., Celia L. N.: *Systolic hypertension in the elderly — An epidemiologic assessment*; Circulation, 41: 239, 1970.

4 Fabre J., Weber I.: *L'hypertension systolique*; Rev. thérap., 29: 103, 1972.

5 Losse H.: *Arteriosklerotische Hypertonie* (Altershochdruck) in Arterielle Hypertonie (red. Heintz și Losse), edit. G. Thieme — Stuttgart, 1969, p. 313.

6 Lasser R. P., Master A. M.: *Systolic hypertension*, în Cardiovascular disorders (red. Brest and Moyer) edit. F. A. Davis—Philadelphia, cap. 82, p. 1 005, 1968.

7 Winkelstein W., Kantor S.: *Some observations on the relationship between age, sex and blood pressure*, în The Epidemiology of Hypertension (red Stamler J., Stamler R., Pullman T. N.) edit. Grune and Stratton, New York, 1967, p. 70.

8 Sellers A. M.: *Significance and management of systolic hypertension*; Amer. J. Cardiol. 17: 648, 1966.

9 Rotter W.: *Morphologie von Herz und Gefässsystem bei Hypertonie*; in Arterielle Hypertonie (red. Heintz și Losse), edit. G. Thieme— Stuttgart, 1969, p. 143.

10 Chomette G., Berthaux P., Beck H., E. Dib: *Hypertension artérielle chez le viellard. Recherche d'une étiologie. Corrélations anatomo-cliniques. Conséquences et lésions associées*; Sem. Hôp., 48: 2 087, 1972.

11 Fillastre J. P., Dubois D., Mallet E.: *Hypertension artérielle du sujet âgé; indications thérapeutiques*; Lille méd., 18: 43, 1973.

12 Gubner R. S.: *Systolic hypertension — a pathogenetic entity*; Amer. J. Cardiol., 9: 773, 1962.

13 Golenhofen K.: *Physikalische Analyse des Hochdrucksystems*; în Arterielle Hypertonie (red. Heintz și Losse), edit. G. Thieme — Stuttgart, 1969, p. 2.

14 Siegenthaler W., Veragut U.: *Blutdruck*: în Klinische Pathophysiologie (red. Siegenthaler), edit. G. Thieme — Stuttgart, 1970, 536.

15 Pabst K.: *Kardiovaskuläre Hypertonie*; Münch. med. Wschr., 112: 441, 1970.

Scanned with OKEN Scanner

16 Bolte H. D., Lüderitz B., Strauer B. E.: *Kardiovaskuläre Formen der arteriellen Hypertonie*; Internist, 15: 139, 1974.
17 Enache V. C.: Considerații etiologice și clinico-statistice cu privire la 1 489 cazuri de hta; lucrare de diplomă, I. M. F. Iași, 1972.
18 Negoiță C., Georgescu G.: *Anchetă etiologică asupra 1 489 cazuri de hta*; comunicare Congresul al III-lea de medicină internă. București, 1974.
19 Milon M., Pasquier J.: *Variabilité tensionnelle chez les personnes agées*; Lyon méd., 228, 351, 1972.
20 Anderson W. F.: *Arterial blood pressure in healthy older people*; Geront. clin., 14: 129, 1972.
21 Froment A., Milon M., Froment R.: *L'hypertension artérielle après 60 ans*; Bordeaux méd., 4: 1 885, 1971.
22 Hamer J.: *Hemodynamics of hypertension*; Amer. Heart J., 76: 149, 1968.
23 Julius S., Amery A., Whitlock L. S., Conway J.: *Influence of age on the hemodinamic responses to exercise*; Circulation, 36: 222, 1967.
24 Péquignot H., Lockhart A., Portos J. L.: *Les affection cardiovasculaires du sujet âgé*; Sem. hôp., 51: 2 943, 1965.
25 Bensaid J., Gerbaux A.: *Le coeur du veillard*; Coeur et med. int. 12: 511, 1973.
26 Enescu I., Negoiță C.: *Balistocardiografia, metodă nouă de investigație în cardiologie*; Viața med., 7: 3, 1956.
27 Dock W., Mandelbaum H., Mandelbaum R. A.: Ballistocardiography; edit. Mosby C V, St. Louis, 1953.
28 Negoiță C., Zonenreich O.: *Oscilograma și viteza undei pulsatile în boala hipertonică*; Bul: Ses. St. Inst. Med. Iași, 1954, p. 395.
29 Enescu I., Negoiță C., Zonereich O., Triandaf I.: *Modificări vasculare în boala hipertonică*; Studii cerc. șt. fil. Iași, Acad. R.P.R. 6: 19, 1955.
30 Meyer-Heine A.: *Le piézogramme carotidien. Méthode d'évaluation simple de l'hémodynamique artérielle*; Nouv. Presse méd., 1: 1 687, 1972.
31 Meyer-Heine A., Lagrue G., Kazandjian M., Diallo S.: *Anomalies caractéristiques accompagnant et précédant la maladie hypertensive*; Nouv. Presse méd., 1: 1 690, 1972.
32 Lamarche M.: *Métabolisme myocardique et hypertension artérielle*; J. méd. Strassb., 3: 591, 1972.
33 Pickering G.: Hypertension; edit. J. și A. Churchill, Londra, 1970, p. 45.
34 Müller A. F.: *Les examens complémentaires chez les hypertendus*; Schw., med. Wschr., 103: 1 675, 1973.

3. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LABILĂ (sistolică „esențială")

Georgeta Tomoșoiu

În 1871, Da Costa descrie pentru prima dată în literatură, sub denumirea de „irritable heart" — inimă iritabilă — (1, 3) o suferință cardiacă întîlnită în special la persoane tinere (soldați din războiul civil), indemne de orice boală organică, constînd din astenie fizică și accelerarea frecvenței pulsului. Patru decenii mai tîrziu, Lewis — 1918 (cit. 1) sesizează legă-

Scanned with OKEN Scanner

tura directă cu efortul fizic și propune termenul de „effort syndrom" — sindrom de efort. În 1921, Gallavardin, vorbind despre nevroza tahicardică, remarcă prezența aproape constantă a hipertensiunii arteriale în astfel de cazuri. Mai mult decît atît, în 1937, se descrie în literatura de specialitate așa-numita „hipertensiune arterială solitară, juvenilă, neevolutivă, de origine simpatică" (cit 1). Reluînd descrierea princeps a lui Da Costa, în 1943 Starr-Jones (cit. 2) introduce termenul acceptat în acea perioadă de„ essential hyperkinemia", iar Holmgren, în 1957 cel de „astenie vasoregulatorie" (4); de fapt cei doi autori au prefațat constatările lui Gorlin (5), care în 1961, bazat pe unele studii de hemodinamică întreprinse, introduce termenul de sindrom hiperkinetic. El descrie astfel, o entitate clinică și fiziologică, specifică mai ales persoanelor tinere, caracterizată prin: tahicardie, creșterea debitului cardiac, a vitezei de ejecție și a irigației periferice, oboseală de repaus, uneori creșteri tensionale moderate. Mai recent Fröhlich și Page (6) considerînd ca mecanism patogenic de bază existența unui tonus beta-adrenergic crescut, propune denumirea de „sindrom circulator hiperdinamic beta-adrenergic".

Două constatări: una de ordin clinic — asociația frecventă a hipertensiunii arteriale în cursul sindromului hiperdinamic betaadrenergic — și a doua de ordin hemodinamic — existența unui debit cardiac constant crescut la acești bolnavi — au dus la crearea și acceptarea în prezent a unui tip particular de hipertensiune arterială așa-zis „*labilă*", termen ce nu trebuie confundat cu vechea denumire de hta oscilantă.

Minimalizată ca importanță, și uneori chiar ignorată ca semnificație, ea este actualmente reconsiderată ca entitate clinică și mai ales ca potențial evolutiv.

Conform părerii lui Eich (7), reluată și amplificată de Fröhlich și Tarazi (8), hipertensiunea arterială labilă poate fi definită ca „acea formă de hipertensiune arterială moderată, care în condiții de repaos — 72 ore de spitalizare — fără nici o medicație sau regim hiposodat, revine la valori normale, egale sau inferioare cifrei de 150/90 mmHg la persoane mai tinere de 30 ani, egale sau inferioare cifrei de 150/100 mmHg la persoane peste 30 ani". În atare condiții mulți dintre acești bolnavi pot fi găsiți, la examenele de rutină, ca avînd valori tensionale normale. Această variabilitate tensională legată în special de efort, tensiune psihică, emoții, însoțită constant de tahicardie, imprimă de fapt caracterul labil, tranzitor, al acestui tip de hipertensiune. Nici unul din acești bolnavi nu prezintă semne de afectare viscerală (creier, cord, rinichi).

Particularități hemodinamice, Deși unele date experimentale efectuate la șobolan de către Ledingham și Cohen (9) atestă un debit cardiac crescut, ca modificare hemodinamică principală în dezvoltarea hipertensiunii arteriale experimentale, alți autori ca Olmsted și Page (cit. 10) contestă acest adevăr. În eventualitatea în care acest lucru ar exista totuși, creșterea debitului cardiac s-ar datora potrivit părerii lui Wilson (cit. 10), unei retenții inițiale de Na și implicit sporirii volumului extracelular. Cu toată această controversă și divergență de opinii asupra datelor experimentale, studiile sistematice efectuate pe loturi mari de bolnavi hipertensivi precum și loturi martor, întreprinse în special în ultimii 10 ani de către Conway, Eich, Guedon, Fröhlich (11, 12, 13, 14) au permis stabilirea cu exactitate a profilului hemodinamic caracteristic hipertensiunii arteriale formă labilă.

Folosind procedeul Fick, de determinare a debitului cardiac, sau mult mai corect metoda de diluție a unui colorant — indocianin green — procedeul Stewart-Hamilton, s-a dovedit o creștere constantă a *debitului cardiac*

Scanned with OKEN Scanner

și respectiv *indexul cardiac* (1/min. m²) în majoritatea cazurilor de hta labilă (fig. 1). Această creștere se face mai puțin pe seama creșterii volumului sistolic cît mai ales se pare, pe seama creșterii frecvenței cardiace. În ace-

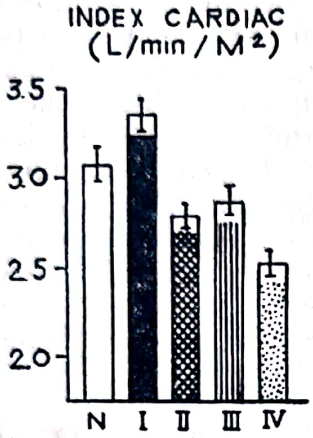


Fig. 1. Variația indexului cardiac în hta labilă comparativ cu hta esențială formă ușoară, medie și severă și normotensivi. N — normotensivi I — hta labilă II — hta ușoară III — hta medie, IV — hta severă *(după Fröhlich, 1970)*

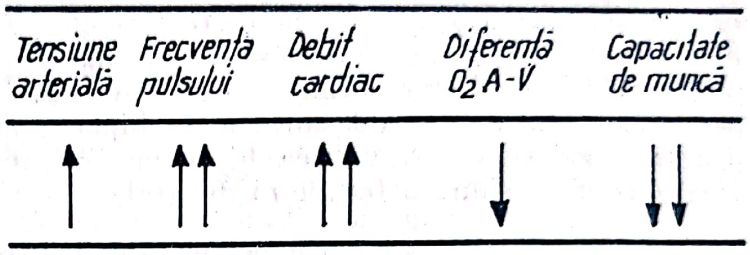


Fig. 2. Modificări hemodinamice în hta labilă *(după Fellmann, 1974)*

lași timp viteza de ejecție și a irigației periferice vor fi crescute, deasupra valorilor normale. Scăderea diferenței arteriovenoase și în același timp o distribuție anormală a minut volumului cardiac crescut, explică capacitatea proastă de adaptare la efort a acestor pacienți (fig. 2). În privința studiului *rezistențelor periferice totale* (rpt), determinate în paralel cu studiul debitului cardiac, acestea au rămas întotdeauna normale sau chiar mai scăzute (fig. 3). Pentru aprecierea valorii rezistenței periferice totale, mult mai utilă este confruntarea datelor reale cu cele teoretice conform relației:

$$\frac{\text{Rezistență reală} - \text{rezistență teoretică}}{\text{Rezistență teoretică}} \times 100 \text{ sau}$$

prescurtat: $\frac{RR - RT}{RT} \times 100.$

Aceasta permite a considera ca normale rezistențe periferice anormal crescute în valoare absolută, dar nediferite de rezistențele determinate la un subiect normal avînd același debit cardiac.

Consecința acestor modificări de ordin hemodinamic ar fi *hipertensiunea arterială* de tip exclusiv *sistolic*, cu menținerea valorii diastolice în limite normale. Creșterea debitului cardiac s-ar produce în corelație liniară cu creșterea consumului de oxigen. Într-un studiu

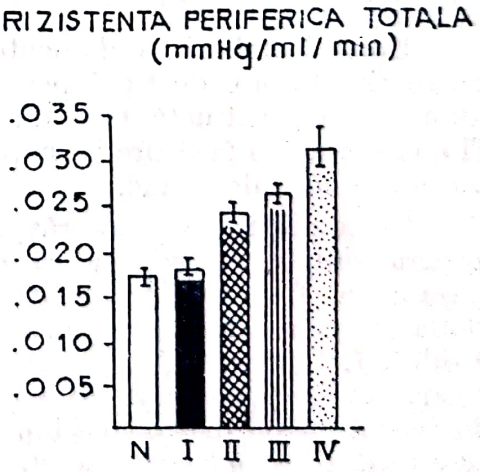


Fig. 3. Modificarea rezistenței periferice în hta labilă comparativ cu hta esențială formă ușoară, medie și severă și normotensivi. N — normotensivi. I — hta labilă II—hta ușoară, III—hta medie, IV—hta severă *(după Fröhlich, 1970)*

efectuat pe 100 bolnavi hipertensivi de diverse etiologii, Guedon (15) stabilește existența acestor modificări într-un procent de 7% din cazuri, atrăgînd atenția asupra relației de tip invers dintre presiunea diastolică și indexul cardiac. La aceleași concluzii ajung Fröhlich și Tarazi (16, 17) într-un studiu efectuat pe 30 bolnavi cu hipertensiune arterială labilă. Deosebit de sugestive sînt studiile comparative, sub aspectul debitului cardiac și a rezistențelor periferice totale, dintre hipertensiunea arterială labilă și hipertensiunea arterială esențială. Astfel, pe un lot de 106 bolnavi, repartizat în grupe de cîte 30 hta labile, esențiale, formă ușoară și medie, precum și 16 hipertensiuni severe, Fröhlich face următoarele constatări: debitul cardiac este crescut în toate formele de hipertensiune labilă (peste 3,8l.), doar în 6% din hipertensiunile formă ușoară și normal în toate cazurile de hipertensiune formă medie și severă. În același timp rezistențele periferice totale, constant normale în hipertensiunea arterială labilă, cresc progresiv odată cu gravitatea hipertensiunii, respectiv a tensiunii arteriale diastolice și presiunii arteriale medii (tabel 1).

Tabel 1

Studiul debitului cardiac, a indexului cardiac și rezistențelor periferice totale în hta labilă și esențială

Tip de hta	Nr. cazuri	Debit cardiac	Index cardiac	RPT
labilă	30	crescut >3,8 l	crescut	normale/scăzute
es. f. ușoară	30	normal/>3,8 l	normal/crescut	normale
es. f. medie	30	normal	normal	crescute
es. f. severă	16	normal	normal	crescute

(după Fröhlich, 1970)

Două întrebări fundamentale ar deveni astfel logice: 1. dacă această stare circulatorie de tip hiperdinamic, conturată în cele discutate mai sus, este sau nu distinctă față de starea normală și 2. dacă aceasta ar putea fi considerată o fază preliminară, premergătoare instalării unei hipertensiuni arteriale cu valori fixe.

În condițiile în care răspunsul afirmativ la prima întrebare pare în general simplu, considerînd că orice modificare, într-un sens sau altul, a unor parametri fiziologici reprezintă o stare anormală, răspunsul la cea de a doua întrebare, a suscitat interes și preocupare pentru majoritatea cercetătorilor. J. Conway (18), printre primii care au susținut această idee, a demonstrat relația inversă între debitul cardiac și rezistențele periferice totale, în sensul că pe măsură ce hipertensiunea arterială se agravează și tinde a deveni din labilă — fixă, asistăm la o revenire spre normal a debitului cardiac și o creștere progresivă a rezistențelor periferice totale. Studiul său cuprinde 157 subiecți dintre care 70 normotensivi cu diastolica sub 90 mmHg, 26 hipertensivi la care diastolica s-a menținut peste 90 mmHg, măcar la 3 măsurători consecutive efectuate și 61 subiecți cu hipertensiune arterială labilă, considerată ca hipertensiune limită „*bordeline*". Explorarea hemo-

dinamică efectuată la toți aceștia a arătat creșterea debitului și respectiv indexului cardiac în grupa 3 (hta labilă) față de normali și grupa hipertensiunilor fixe, precum și valori ridicate pentru rezistențele periferice totale la hipertensivi comparativ cu lotul martor și cel al hipertensivilor labili. Mai mult decît atît, Eich (7) într-un stadiu ce cuprinde 48 bolnavi cu hta labilă, urmăriți o perioadă de 36 luni pînă la 6 ani, prin cateterisme iterative, demonstrează foarte elocvent transformarea acestora, în decursul timpului, în hipertensivi „adevărați", odată cu modificarea formulei hemodinamice de la debit cardiac crescut la valori normale.

Toate aceste date argumentează în favoarea conceptului actual care privește hipertensiunea labilă ca un stadiu premonitor al hipertensiunii arteriale fixe, ca un „*teren favorabil*" (19) de recrutare a viitorilor hipertensivi.

Conchidem deci, că determinarea debitului cardiac se impune ca o metodă de explorare rutinieră în studiul oricărei hta labile pentru a dovedi pe de o parte însăși existența sa, iar pe de altă parte, ca un test de apreciere a gradului de evolutivitate spre hipertensiune arterială cu valori fixe.

Recent, în 1972, Tourniaire, Blum și Tartulier (20) consideră că pe lîngă profilul hemodinamic clasic al hipertensiunii arteriale labile, descris și cunoscut pînă acum, ar exista și unele tipuri de hta labilă care ar evolua cu o formulă hemodinamică asemănătoare hipertensiunii deja constituite, sau, a doua variantă, cu o formulă hemodinamică complet normală, părere ce nu este încă unanim admisă.

Testele de provocare (efort fizic sau testul presor la rece) efectuate la aceste categorii de bolnavi arată un răspuns cu totul anormal, apropiat de cel al hipertensivilor cu valori fixe. Studiul *activității reninei plasmatice* cercetată în cursul hipertensiunilor labile, independent sau comparativ cu alte forme de hipertensiune, evidențiază valori mai crescute față de normal sau de hipertensiunea arterială formă ușoară, dar mai reduse față de hipertensiunea esențială formă severă (16, 21) (fig. 4). Administrarea pe cale i. v. a unui *drog* cu acțiune *beta-blocantă*, de tip *propranolol* duce însă la o reducere a debitului cardiac cu circa 20% față de valoarea inițială, la toți bolnavii cu hta labilă urmăriți (22), precum și un răspuns hipotensor, dar nu de aceeași amploare. Aceasta ar pune în discuție faptul, conform părerii lui Conway, că debitul cardiac, prin el însuși, nu ar fi responsabil integral de creșterea valorilor tensiunii arteriale sistolice, și că probabil ar exista și alți factori, respectiv creș-

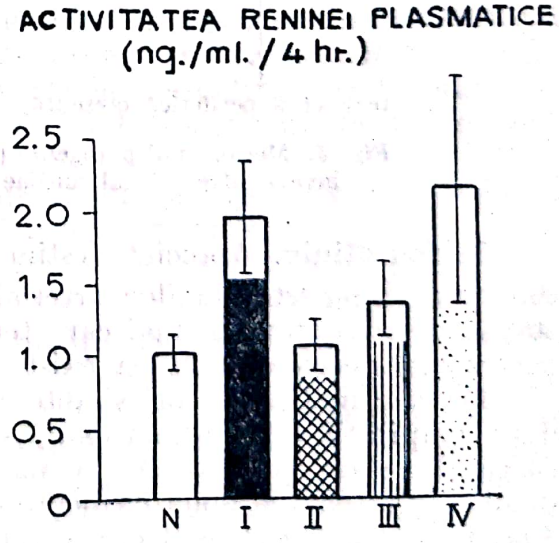


Fig. 4. Studiul activității reninei plasmatice în hta labilă comparativ cu hta esențială și normotensivi. N-normotensivi, I-hta labilă, II-hta ușoară, III-hta medie, IV-hta severă *(după Fröhlich, 1970)*

terea activității reninei plasmatice, care eventual ar putea interveni. Mai mult chiar decît atît, Tourniaire consideră că între debitul cardiac crescut și hipertensiunea arterială nu ar exista un raport de dependență ci doar un raport de coexistență (23).

Studiul substanțelor catecolaminice în cursul hta labile aduce date neconcludente în sensul că deși teoretic s-ar putea vorbi de o creștere a secreției acestora, practica curentă nu a demonstrat acest fapt (24).

Patofiziologie. Cercetările de hemodinamică și farmacodinamie au permis conturarea unui punct de vedere unitar privind patofiziologia acestui tip de hipertensiune arterială. Se admite ca „prim movens" o stare de hipersimpaticotonie, un răspuns beta adrenergic crescut la nivelul inimii și mai puțin probabil o hipersecreție de renină (?). Consecința directă și imediată va fi obținerea unui debit cardiac crescut atît pe seama creșterii frecvenței cardiace cît și a volumului sistolic — într-o măsură mai redusă. Urmarea firească va fi hipertrofia ventriculară stîngă, care însă prin diminuarea volumului de umplere diastolică, pe care o antrenează prin ea însăși (hipertrofie parietală concentrică a ventriculului stîng) va duce în ultimă instanță la scăderea volumului sistolic și implicit a debitului cardiac. Scăderea debitului cardiac va fi contracarată de creșterea rezistenței periferice, determinată în același timp și de vasoconstricția prelungită existentă (25, 26, 27, 28). Figura de mai jos ilustrează schematic mecanismul producerii hipertensiunii labile precum și transformarea acesteia în hipertensiune cu valori fixe, odată cu apariția hipertrofiei ventriculare stîngi și creșterii rezistenței periferice (fig. 5).

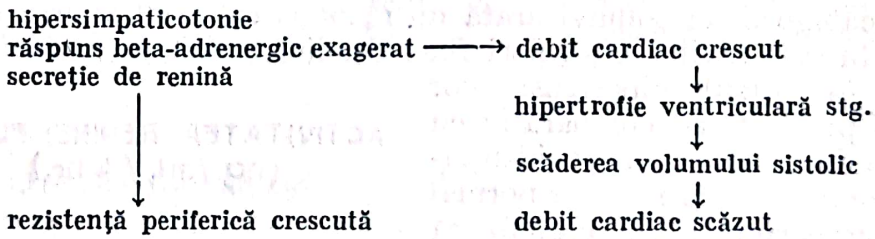


Fig. 5. **Mecanismul patogenic probabil în hta labilă; relația de tip invers între debitul cardiac și rezistențele periferice totale.**

Tablou clinic. Apreciată estimativ, hta labilă reprezintă circa 3—7% din totalul hipertensiunilor arteriale. Diferențele existente între diversele statistici s-ar datora tocmai caracterului tranzitor, labil a acestui tip de hipertensiune, ceea ce face ca existența sa să fie eludată.

De cele mai multe ori simptomatologia subiectivă a bolnavului constă din: palpitații, cefalee matinală, scăderea capacității de muncă, astenie fizică. În acest context și sub masca unui „tînăr nevrotic" (30, 31) medicul este frapat de două elemente clinice obiective: o tahicardie în jur de 100/minut sau peste și o creștere moderată a tensiunii arteriale sistolice 150—160 mmHg cu menținerea diastolicei în jurul sau sub 100 mmHg. Îndepărtarea altor cauze de boală, și în special a hipertiroidismului prin explorări specifice (PBI, iodocaptare etc), face ca ideea de hipertensiune labilă să fie plauzibilă, aceasta cu atît mai mult cu cît există și unele an-

tecedente familiale de tip vascular (32). Uneori boala este descoperită cu totul fortuit în absența oricărei simptomatologii. Alteori un stress psihic deosebit sau un efort fizic pot evidenția creșteri ale valorilor tensionale sistolice, cu revenire ulterior la normal. În toate aceste situații examenul fizic este sărac sau complet normal, adesea în contrast cu suferința bolnavului, iar bilanțul funcțional întotdeauna negativ. Oarecare interes poate prezenta electrocardiograma care în unele cazuri evidențiază subdenivelări ale segmentului ST și unde T negative (1—2 mm), modificări etichetate ca fiind de tip vegetativ; adesea undele P sînt de amplitudine crescută, cu scurtarea intervalului PR (2).

Sintetizînd datele clinice și hemodinamice, diagnosticul hipertensiunii arteriale formă labilă va putea fi afirmat în prezența următoarelor elemente:

hipertensiune arterială de tip sistolic, care revine la valori normale după 3 zile de spitalizare, fără tratament specific;

tahicardie de repaus și efort;

debit cardiac crescut;

rezistență periferică normală sau redusă;

lipsa atingerilor viscerale, specifice hipertensiunii arteriale;

răspuns favorabil la medicația de tip beta-adrenergic.

Relația între *hipertensiunea arterială labilă* și *sindromul hiperdinamic betaadrenergic*. Deși există unele elemente de patofiziologie și hemodinamică comune, rămîn totuși două entități distincte, fără a putea fi complet superpozabile. Cu toate că în aparență ambele evoluează cu debit cardiac crescut și rezistență periferică normală, există cîteva diferențe demne de a fi luate în considerație (20, 23):

în sindromul hiperkinetic rezistența periferică este normală sau coborîtă ca și relația RR — RT/RT, fără diferență semnificativă față de normal, atît în repaos cît și la efort, pe cînd în hipertensiunea labilă deși ca valoare absolută rezistența periferică este normală, relația RR — RT/RT este semnificativ superioară celei observate la normali sau la hiperkineticii normotensivi; modificarea produsă la efort este asemănătoare cu cea de la hipertensivi;

sindromul hiperkinetic beta-adrenergic normotensiv nu evoluează niciodată spre constituirea unei hipertensiuni arteriale fixe;

prezența antecedentelor vasculare familiale și afectarea precoce a fundului de ochi în cazul hta labile, față de sindromul hiperkinetic pur.

Evoluție-prognostic. Cu toate că în aparență caracterul labil conferă acestui tip de hipertensiune o evoluție „*benignă*" (7) favorabilă, prognosticul imediat fiind întotdeauna bun, evoluția și prognosticul la distanță sînt grevate de riscul dezvoltării unei hipertensiuni arteriale fixe și a complicațiilor sale. Incidența complicațiilor cardiace și vasculare: infarct de miocard, accidente vasculare cerebrale este surprinzător de mare, fiind apreciate în statistica lui Eich pînă la 70% (12). Din 20 bolnavi cu hipertensiune labilă urmăriți în timp, Guedon (15) găsește existența unui infarct de miocard la 7 dintre aceștia în următorii 6 ani de la debutul hta și modificări ale fundului de ochi gr. II-III la toți acești bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. Istoria naturală a hipertensiunii labile, precum și potențialul său evolutiv, justifică raționea unui tratament medicamentos; vechea dispută — a trata sau a nu trata — o astfel de hipertensiune a fost încheiată, iar clasicul principiu „noli me tangere" de mult uitat. Cercetările de farmacodinamie privind acțiunea beta-blocanților, de scădere a debitului cardiac, au dus în ultimii ani la utilizarea acestora în tratamentul hipertensiunii formă labilă. Dintre beta-blocanții cunoscuți, propranololul (inderalul) ar fi considerat ca cel mai indicat. Doza activă variază în limite foarte largi de la individ la individ (33, 34) astfel că o cifră medie este greu de stabilit. Totuși, se admit ca doze uzuale 80—400 mg/zi. Ritmul de administrare a drogului va fi fracționat la intervale de 4—6 ore, ținînd cont de concentrația sanghină maximă a unui metabolit activ al propranololului — 4-hidroxipropranololul. Efectul antihipertensiv se instalează progresiv în 3—4 săptămîni, perioadă după care cifrele tensionale se stabilizează. Paralel cu aceasta se obține și o rărire a frecvenței cardiace. Efectul lent, progresiv de reducere a tensiunii arteriale pune în discuție intervenția debitului cardiac nu ca factor direct ci secundar, prin reducerea rezistenței periferice și a unei „*readaptări*" vasculare periferice (Tarazi, 3). Medicamentul poate fi folosit singur sau în asociație cu un diuretic de tip tiazidic sau furosemid; asociația cu hidrazinoftalazinele nu este indicată dat fiind efectul tahicardizant al acestora. Efectul favorabil al medicației beta-blocante poate fi de asemenea potențat prin adăugarea unui sedativ de tip diazepam 5—10 mg/zi. Ca în orice altă formă de hta, tratamentul va fi de durată, ani de zile, continuu.

Din cazuistica personală redăm observația bolnavului C. P. 21 ani (f. o. nr. 50388) care din noiembrie 1973 prezintă palpitații, cefalee, scăderea capacității intelectuale. În atare condiții se descoperă o hipertensiune arterială sistolică 160—180/80—90 mmHg și o tahicardie

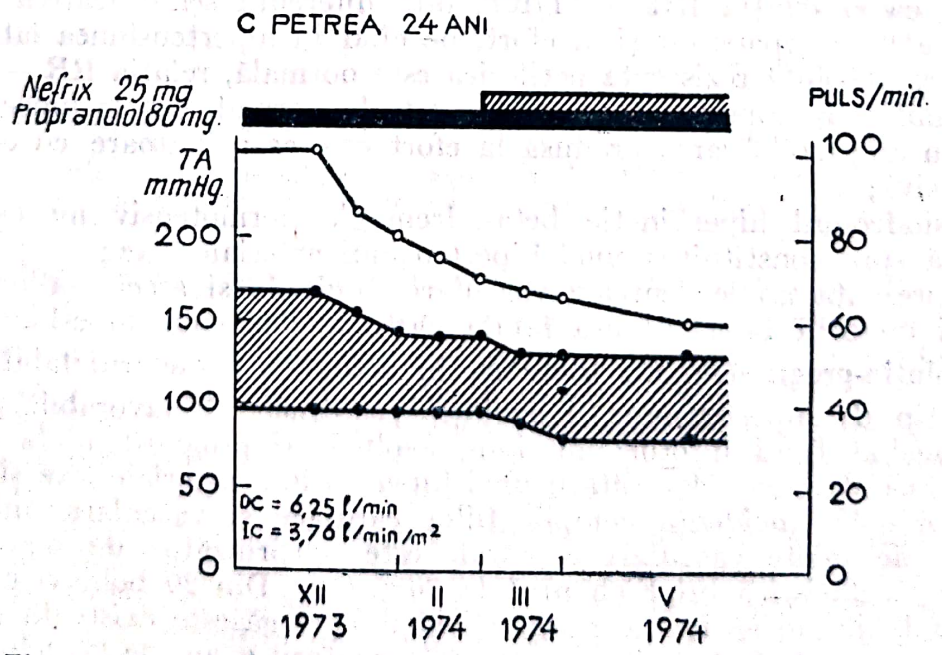


Fig. 6. Caz personal — urmărirea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace înainte și după tratament.

110/minut. Examen fizic normal. Bilanț funcțional negativ. Determinarea debitului și a indexului cardiac (metoda Vezler-Böger) arată valori net patologice: 6,25 l/min. și respectiv 3,76 l/min./m². Test presor la rece pozitiv. Se instituie tratament cu inderal 80 mg/zi la care se asociază după două luni și o doză mică de tiazidic (25 mg). Evoluție favorabilă sub aspectul tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace. Timpul de urmărire relativ scurt, circa 6 luni pînă în prezent, nu ne-a permis o nouă determinare a debitului cardiac (fig. 6).

În încheiere, considerăm util a formula trei concluzii generale:

1. A nu subestima hipertensiunea arterială labilă, ci a o considera drept stadiu premonitor al unei hta cu valori fixe;

2. Utilitatea debitului cardiac ca metodă de studiu obligatorie și criteriu de evolutivitate a acestor hipertensiuni.

3. Valoarea reală a medicației de tip beta-adrenergic, ca unică posibilitate de tratament patogenic.

BIBLIOGRAFIE

3. Hipertensiunea arterială labilă

1 Enescu I., Pollingher B., Negoiță C.: Nevroza cu predominența tulburărilor cardiace; Ed. medicală, București, 1956.

2 Fröhlich E. D.: *Die leichteren Hochdruckformen*; Das Medizinische Prizma, 6, 1971.

3 Dustan P. H., Tarazi R.: *Etat circulatoire hyperdynamique betaadrenergique*; La revue de Med., 14: 115, 1973.

4 Holmgren A., Laveder L., Lindholm I.: *Low physical working capacity in suspected heart cases due to inadequate adjustement of peripheral blood flow (vasoregulatory asthenia)*; Acta. Med. Scand., 158: 413, 1957.

5 Gorlin R.: *The hyperkinetic heart syndrome*; JAMA, 182: 823, 1962.

6 Fröhlich E. D., Dustan H. P., Page I. M.: *Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state*; Arch. Int. med., 117: 614, 1966.

7 Eich R. H., Peters R. J., Cuddy R. P., Smulyan H.: *The hemodynamics in labile hypertension*; Amer. Heart J., 63: 188, 1962.

8 Fröhlich E. D., Tarazi R. C., Dustan H. P.: *Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state increased betareceptor responsiveness*; Arch. Int. Med., 123: 1, 1969.

9 Ledingham J. M., Pelling D.: *Cardiac output and peripheral resistance in experimental renal hypertension*; Circul. Res. 21 (2): 187, 1967.

10 Conway J.: *Hemodynamics consequences of induced changes in blood volume*; Circul. Res., 18: 190, 1966.

11 Conway J.: *Labile hypertension: the problem*; Circul. Res., 28 (1): 43, 1970.

12 Eich R. H., Cuddy R. P., Smulyan H.: *Hemodynamics in labile hypertension — a follow — up study*; Circul., 34: 299, 1966.

13 Guedon J.: *Aspects hémodynamiques de l'hypertension artérielle*; Premier Symposium National d' Hypertension Artérielle. Cannes, 1970, 111.

14 Fröhlich E. D., Tarazi R. C., Dustan H. P., Page I. H.: *The paradox of beta-adrenergic blockade in hypertension*; Circul., 37: 417, 1968.

15 Guedon J., Bouisson C., Lukso M.: *Le débit cardiaque et les résistances périphériques totales dans l'hypertension artérielle*; Coeur. et Med. Int., 10: 413, 1971.

16 Fröhlich E. D., Kozul V. J., Tarazi R. C., Dustan H. P.: *Physiological comparison of labile and essential hypertensions*; Circul. Res., 17 (1): 55, 1970.

17 Tarazi R. C., Dustan H. P.: *Beta adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implication of long term haemodynamic variations*; Amer. J. Cardiol., 29: 633, 1972.
18 Julius S., Conway J.: *Hemodinamic studies in patients with bordeline blood pressure elevation*; Circul., 38: 282, 1968.
19 Guedon J., Bonvalet J. P., Bursaux E.: *Le débit cardiaque dans l'hypertension artérielle. Sa valeur en fonction de l'etiologie*; Arch. Mal. Coeur. 62: 254, 1969.
20 Tourniaire A., Blum J., Tartulier M.: *Hypertension artérielle labile: variétés hemodynamiques*; Arch. Mal. Coeur., 65: 1 178, 1972.
21 Lohmoller G., Lydtin M.: *Hyperkinetisches Herzsyndrom*; Med. Klinik., 44: 2 012, 1969.
22 Richardson D. W., Freud J., Geac A. S., Manck Jr. N. P., Preston L. W.: *Effects of propranolol on elevated arterial blood pressure*; Circul., 37: 534, 1968.
23 Tourniaire A., Blum J., Tartulier M.: *Syndrome hyperkinétique cardiaque. Etude critique*; Arch. Mal. Coeur., 63: 539, 1970.
24 Hamer J.: *Hemodynamic of hypertension*; Amer. Heart J., 76: 149, 1968.
25 Safar H., Findler J. P., Weil B., Idatle J. M.: *Etude hémodynamique de l'hypertension artérielle labile*; Presse Med., 3: 111, 1970.
26 Dustan H. P., Tarazi R. C., Bravo E. C.: *Physiologic characteristics of hypertension*; Amer. J. Med., 52: 610, 1972.
27 Evans G. L., Smulyan H., Eich R. H.: *Role of resistance in the control of cardiac output*; Amer. J. Cardiol., 20: 185, 1967.
28 Guyton A. C.: *Regulation of cardiac output*; New Engl., J. Med. 27: 805, 2967.
29 Fellmann H.: *Die Kardiovaskuläre Hypertonie*; Praxis, 62: 19, 1974.
30 Bernard J. G., Laverdaut Ch., Doury P., Grinda J.: *Hypertensions transitoires neurotoniques de l'adulte jeune*; Presse Med., 32: 1 246, 1960.
31 Brachfeld N., Gorlin R.: *Idiopathic hyperkinetic state: a new clinical syndrome*; Brit. Heart J., 22: 353, 1960.
32 Housel E. L.: *Clinical significance and consequences of labile hypertension*; Amer. J. Cardiol., 17, 617, 1966.
33 Ballansard P., Jullien G., Sommer A.: *Beta-bloquants et hypertension artérielle*; Marseille Med., 110: 595, 1973.
34 Safar M. E., Weiss Y. A., Levenson J. A.: *Hemodynamic study of 85 patients with bordeline hypertension*; Amer. J. Cardiol. 31: 315, 1973.

4. HIPERTENSIUNILE SISTOLICE SECUNDARE

Constantin I. Negoiță

Într-o serie de afecțiuni, disparate din punct de vedere nozologic, se întîlnește o creștere a debitului cardiac (cel mai des pe seama volumului sistolic, mai rar prin tahicardie), consecința scăderii rezistenței vasculare periferice. În atare împrejurări, formula sfigmomanometrică va arăta o creștere a presiunii arteriale diferențiale, tensiunea sistolică fiind puțin ridicată (în jur de 150—170 mmHg) iar diastolica obișnuit coborîtă (1). Tabelul 1 redă cauzele hta sistolice secundare, prin debit cardiac mărit.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1

Hipertensiunea arterială sistolică secundară (cu debit cardiac crescut) *Cauze*

Bloc a-v total	Anemie
Insuficiența aortică	Beri-beri
Fistula arteriovenoasă	Tireotoxicoză
Boala Paget	Febră
	Sarcină

Blocul atrio-ventricular total

Oricare ar fi cauza sa (cardiopatie ischemică, miocardită, influențe medicamentoase sau neurovegetative, tumori cardiace, congenital sau consecutiv unor intervenții chirurgicale), bradicardia rezumă factorul patogenic esențial al hta din blocul a-v total. Cu cît diastola este mai prelungită, cu atît umplerea ventriculară stîngă va crește, consecutiv volumul (debitul) sistolic va fi mai mare și va rezulta o ridicare a tensiunii sistolice. Este, după terminologia germană, o „hta de volum bătaie" (Schlagvolumenhochdruck) (2).

Strînsa legătură dintre rărirea frecvenței cardiace, creșterea volumului sistolic și al tensiunii arteriale sistolice rezultă din cercetările experimentale ale lui Pabst K. (3, 4), efectuate pe cîine. Autorul a comparat tensiunea arterială, debitul cardiac și volumul sistolic în cursul blocului a-v total produs prin întreruperea căii atrio-ventriculare, timp în care frecvența cardiacă se situa în jurul lui 40/min. și după electrostimulare, cînd ritmul cardiac se accelera pînă la 90—140/min.; așa cum rezultă din fig. 1 se constată o creștere importantă a presiunii arteriale în cursul frecvenței de 36/min.,

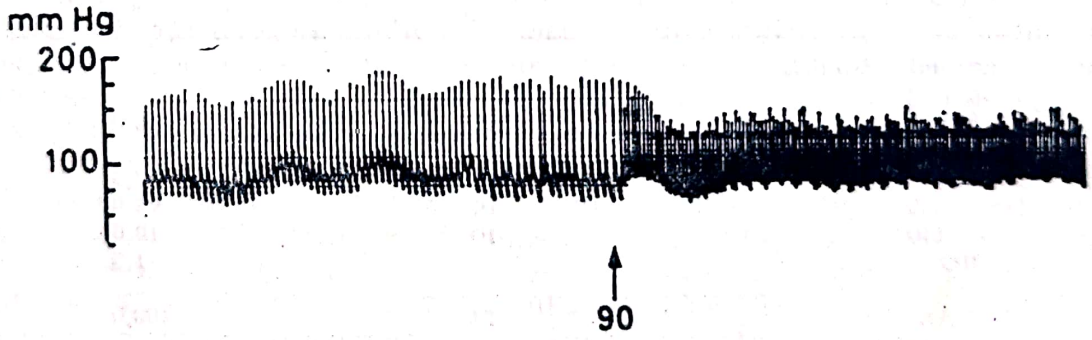


Fig. 1. **Presiunea arterială în blocul a-v total (frecvența cardiacă 36/min.) și după electrostimulare (90/min.)** *(după Pabst K. și col., 1966).*

care scade imediat ce se produce accelerarea inimii la 90/min., prin stimulare electrică. Concluzii similare se pot trage la copii și tineri, cu bloc a-v congenital, la care inima fiind suficientă, volumul sistolic crește în paralel cu bradicardia, căutînd a menține astfel debitul cardiac în limite normale. Relații asemănătoare între amplitudinea presiunii arteriale și volumul sistolic se pun în evidență și în ritmuri bradicardice anormale, fără dovada unui bloc a-v total (cercetările lui Juchens (6) pe 1 000 cazuri). Acest lucru

nu se întîlnește cu aceeași constanță în blocul a-v cîștigat, care, în 70% din cazuri, recunoaște drept etiologie o cardiopatie ischemică sau miocardită, deci un miocard lezat, adesea insuficient. Prin aceasta se explică de ce, deși în 83% din blocurile a-v totale frecvența cardiacă este sub 50/min., doar în 76% din cazuri, presiunea arterială sistolică depășește 160 mmHg (4, 7). Explicația unei creșteri mai mici a tensiunii sistolice în blocul a-v total poate fi găsită în coexistența unei insuficiențe cardiace, mai ales la persoanele în vîrstă (dovadă, creșterea presiunilor telediastolice din cei doi ventriculi, cît și presiunile auriculare ridicate (cit. 5)). Dependența nivelului presiunii sistolice de gradul insuficienței cardiace (forța de contracție a ventriculului stîng) rezultă din numeroase cercetări clinice și explică efectul binefăcător al implantării unui pace-maker artificial în unele forme de bloc a-v total, cu insuficiență cardiacă refractară (debitul cardiac în atare cazuri este scăzut și el crește, se normalizează odată cu ridicarea frecvenței cardiace) (4, 5).

Cercetările lui Sheppokat K. D. și col. (7) efectuate pe 74 bolnavi cu bradicardie sub 40/min. relevă următoarele valori medii ale presiunii arteriale :

tensiunea arterială sistolică 174 ± 34,5 mmHg
tensiunea arterială diastolică 82 ± 15,6 mmHg.

Tabel 2

Date cu privire la valorile tensiunii arteriale sistolice (măsurată după metoda Korotkoff) la 74 pacienți cu bradicardie ventriculară (< 40/min.)

	bolnavi	
	n	%
Tensiunea arterială sistolică (mm Hg)		
201	12	16,2
181—200	11	14,8
161—180	24	32,5
141—160	16	21,6
121—140	10	13,6
100	1	1,3
TOTAL	74	100,0

după Scheppokat K.D. și col., 1968

După cum reiese din tabelul 2, 63 din acești bolnavi (85%) aveau o tensiune sistolică depășind 140 mmHg ; dintre aceștia, la 57 pacienți (63%) presiunea sistolică era peste 160 mmHg iar în 12 cazuri peste 200 mmHg (16%). Singurul caz în care tensiunea sistolică era sub 100 mmHg fusese internat în colaps cardiogen. Cît privește presiunea diastolică, s-a întîlnit o scădere sub 80 mmHg în 42 cazuri (55%), numai la 12 pacienți (16%) depășind 90 mmHg.

În legătură cu hta sistolică din blocul a-v total dorim a sublinia următoarele :

Scanned with OKEN Scanner

este vorba de o hta prin volum sistolic (bătaie) mărit ;

întîlnită la persoane în vîrstă, ea poate fi eronat interpretată drept hta esențială ;

numai în cazurile însoțite de o creștere netă a tensiunii diastolice, se poate bănui coexistența unei hta esențiale sau secundare (renale mai des), independentă de bradicardia blocului a-v total ;

considerat ca un mecanism compensator (creșterea volumului sistolic) hta din blocul a-v total nu necesită medicamente antihipertensive ; mai mult, ele sînt contraindicate, căci interferează mecanismele de reglare cardiovasculară și pot micșora rezerva cardică (7) ;

prin urmare, ca și în celelalte hta sistolice secundare, tratamentul va viza factorul etiologic ; electrostimularea va fi indicată (în afara celorlalte indicații clasice blocului a-v total) în prezența unei insuficiențe cardiace, mai ales la persoane în vîrstă, greu de stăpînit cu mijloace medicamentoase ; creșterea debitului cardiac (consecutiv ridicării frecvenței cardiace) ameliorează prognoza acestor bolnavi (5).

Insuficiența aortică

În cadrul sindromului arterial de insuficiență aortică, mărirea presiunii diferențiale prin creșterea tensiunii sistolice și coborîrea tensiunii diastolice, are o valoare nu numai semiotică, ci și hemodinamică.

Mecanismul patogenic al hipertensiunii sistolice este legat tot de mărirea volumului sistolic. Incontinența valvulelor sigmoide aortice (retractate, uneori lipite la comisuri), suprafața orificială depășind 1 cm^2 uneori, permite reîntoarcerea unei părți din volumul bătaie, în diastolă, în ventriculul stîng : este volumul de regurgitație care oscilează între 50% (cazuri medii) și 75% (cazuri grave) din volumul sistolic. Volumul regurgitat poate atinge pînă la 200 ml pe sistolă și 5 l/min. (5). Cantitatea de sînge regurgitată în diastolă poate fi apreciată prin metoda angiografică. La începutul diastolei, cînd gradientul de presiune aortă/ventricul stîng este mare, datorită găurii de la extremitatea rezervorului elastic, va permite o refluare rapidă în ventriculul stîng, cu o prăbușire bruscă a presiunii diastolice. O parte din sînge este împins la periferie, o parte revine în ventriculul stîng. În sistolă, ventriculul stîng va ejecta o cantitate mai mare de sînge, proporțională cu volumul de regurgitație diastolică (ex. 70 + 35 = 105 ml) ; crește deci volumul sistolic. Paralel sistola este mai scurtă (timpul de ejecție scurtîndu-se în raport cu cantitatea expulzată) și mai puternică (datorită umplerii diastolice mărite, conform legii lui Starling). În protosistolă va domni o presiune maximă în ventriculul stîng, munca cinetică a ventriculului stîng sporește (Mason D. T. și col., — cit. 5). Consecință acestor modificări hemodinamice, presiunea sistolică va crește și ea.

Prin urmare, amplitudinea pulsului (presiunea diferențială dintre presiunea sistolică și cea diastolică) este mărită : în locul unor valori normale de 30—50 mm, găsim aici cifre care depășesc 80 mm și mai mult (8, 9, 10). Se explică astfel semnele arteriale periferice caracteristice : pulsul Corrigan, pulsul capilar Quincke, dublul ton Traube, dublul suflu Duroziez ș.a.

După gradul tensiunii arteriale diferențiale se pot trage concluzii și asupra semnificației hemodinamice, a gravității insuficienței aortice : cu cît

ea este mai mare, cu atît incontinența orificiului aortic este mai largă. Astfel, o scădere a presiunii diastolice sub 50 mmHg semnifică o formă gravă, cu un volum de regurgitare de 50% din volumul bătaie.

În tabelul 3 sînt redate distribuția presiunii sistolice și diastolice pe 345 cazuri de insuficiență aortică, studiate de Schölmerich P. (5) : în formele medii se întîlnesc valori ale sistolicei de 150—200 mmHg. Cu totul excep-

Tabel 3

Distribuția presiunii sistolice și diastolice pe 345 cazuri de insuficiență aortică

Presiunea sanguină sistolică	Presiunea sanguină diastolică
sub 100 mm Hg : —	sub 50 mm Hg : 84
100—140 mm Hg : 109	50—70 mm Hg : 136
140—180 mm Hg : 186	70—100 mm Hg : 107
peste 180 mm Hg : 50	peste 100 mm Hg : 18

după Schölmerich P., 1969

țional se citează valori maxime : Friedberg Ch., la un tînăr cu insuficiență aortică sifilitică a găsit 300 mmHg sistolica și 38 diastolica (deci o tensiune diferențială de 262 mmHg) (9) în timp ce Scherf D. (8) menționează într-o insuficiență aortică reumatică o tensiune sistolică de 320 mmHg.

Uneori tensiunea diastolică poate coborî pînă la 0 (metoda ascultatorie) ; de fapt, măsurătorile intraarteriale, pe cale sîngerîndă, au arătat că niciodată nu e posibil valori sub 30 mmHg. Întrucît nivelul tensiunii sistolice depinde și de elasticitatea aortei (rezervorului elastic), în forma arterială Hodgson a insuficienței aortice, creșterile tensiunii sistolice s-ar întîlni ceva mai des. Pe de altă parte, în cursul decompensării (creșterea presiunii telediastolice din ventriculul stîng), lucrurile se modifică puțin : sistolica scade, iar diastolica crește, ceea ce micșorează presiunea diferențială.

După cum rezultă din aceeași largă statistică a lui Schölmerich P., în 70% din cei 345 pacienți cu insuficiență aortică exista o creștere a presiunii sistolice iar în 60% o diastolică coborîtă.

Expresie a măririi presiunii diferențiale, sfigmograma carotidiană se caracterizează prin ridicare bruscă, vîrf înalt și coborîre rapidă (5, 10), cu incizura dicrotă neidentificabilă în cazurile severe (așa-numitul puls în ciocan de apă — „Waterhammer pulse"). Balistocardiograma arată o undă K profundă.

Semnul lui Hill (descris în 1912 împreună cu Rowlands) (8, 9), constă într-o hipertensiune sistolică femurală disproporționată : în locul unei diferențe normale de 10—20 mmHg între presiunea sistolică din artera femurală față de cea brahială, întîlnim în insuficiența aortică valori de 60—100 mm și mai mult (8).

Mărimea gradientului de presiune popliteobrahial indică și severitatea insuficienței aortice, atunci cînd depășește 60 mm Hg (Frank M. J. și col.) (cit. 9). Semnul Hill lipsește în hta însoțită de insuficiență aortică funcțională (9).

În concluzie, în afara suflului diastolic (proto-mezo) aspirator, dulce, în punctul Erb și marginea stîngă a sternului, în poziție șezîndă, în cadrul

sindromului arterial, modificările tensiunii arteriale au o dublă valoare— diagnostică și hemodinamică — pentru insuficiența aortică.

Fistulele arteriovenoase de origine traumatică sau, mai rar, bacteriană-congenitală, dacă sînt mari (shunt-ul reprezintă peste 20% din debitul cardiac) determină creșterea tensiunii sistolice și scăderea celei diastolice. Angiografia permite localizarea iar gradul shunt-ului îl dă diferența arteriovenoasă în diferite segmente vasculare. Localizări predilecte: arterele iliace și femurale, artera subclaviculară și carotidă. În afara simptomelor caracteristice: suflu sistolodiastolic la locul fistulei, tahicardie, presiune diferențială mare și tendință la insuficiență cardiacă, este de amintit semnul lui Branham (descris de autor în 1890): bradicardie și creșterea tensiunii diastolice prin compresiune manuală (închiderea fistulei). O formă particulară de fistulă a-v este persistența canalului arterial, unde se pot întîlni semne arteriale periferice similare acelora din insuficiența aortică, datorită scăderii diastolicei și creșterii moderate a tensiunii sistolice (4, 11).

Hipertireoza se poate însoți uneori de o hipertensiune sistolică mică și variabilă. Frecvența sa este apreciată a fi între 22—40% din cazuri (mai ales la femei) (12). Von Scheicher (cit. Kaufmann și Meurer) (12) găsesc creșteri ale tensiunii sistolice în 80% din cazuri și a diastolicei în 36% din cazuri. Ivy pe 81 cazuri din Mayo Clinic notează în 28 cazuri o hta sistolică iar în 53 cazuri o hta sistolodiastolică (cit. 12).

Sub medicație antitiroidiană tensiunea arterială se normalizează în 1/3 din cazuri. Fabre J. (1) atrage atenția asupra erorii posibile de diagnostic, ignorîndu-se semnele de hipertiroidie în umbra hta sistolice. Cauza este mărirea debitului cardiac, consecutiv tahicardiei, care caută a compensa arderile exagerate (consum mărit de O_2), produse de hiperproducția de tiroxină; o excitabilitate mărită beta-adrenergică se asociază.

În anemiile severe (Hb sub 7 g%) hipoxia tisulară, prin excitarea zonelor reflexe baroreceptoare, determină creșterea tonusului vasoconstrictor și menținerea nivelului tensional. Cînd acest mecanism compensator este depășit, se produce creșterea debitului cardiac prin tahicardie și mărirea debitului bătaie. Consecutiv, se poate întîlni (inconstant), o ușoară ridicare a tensiunii sistolice și scădere a tensiunii diastolice (crește amplitudinea pulsului). Factorii incriminați, incomplet cunoscuți, sînt: scăderea rezistenței periferice și micșorarea vîscozității sîngelui (1, 5), scăderea inhibiției vagale și stimularea miocardului prin adrenalină și sistemul nervos simpatic (14). Fig. 2 (după Cropp), redă schema ipotetică a controlului presiunii arteriale sistemice și debitului cardiac în anemia severă. Modificările tensionale din anemii nu au o importanță clinică. Mai curînd, angorul anemic sau insuficiența cardiacă sînt de luat în considerație, după cum suflurile anemice (însoțind o cardiomegalie la ecran) pot cauza erori de diagnostic cu o leziune valvulară. În emfizemul cronic obstructiv și alte bronhopneumopatii cronice, anoxemia, însoțită de deschiderea unor shunt-uri arteriovenoase pulmonare, explică unele hta sistolice observate în atare condiții (1).

Deficiența în vitamina B_1 (beri-beri european), așa cum se poate întîlni la alcoolici, împiedică arderea acidului lactic și piruvic de către cocarboxilază; acumularea acestor metaboliți vasodilatatori, deschide numeroase

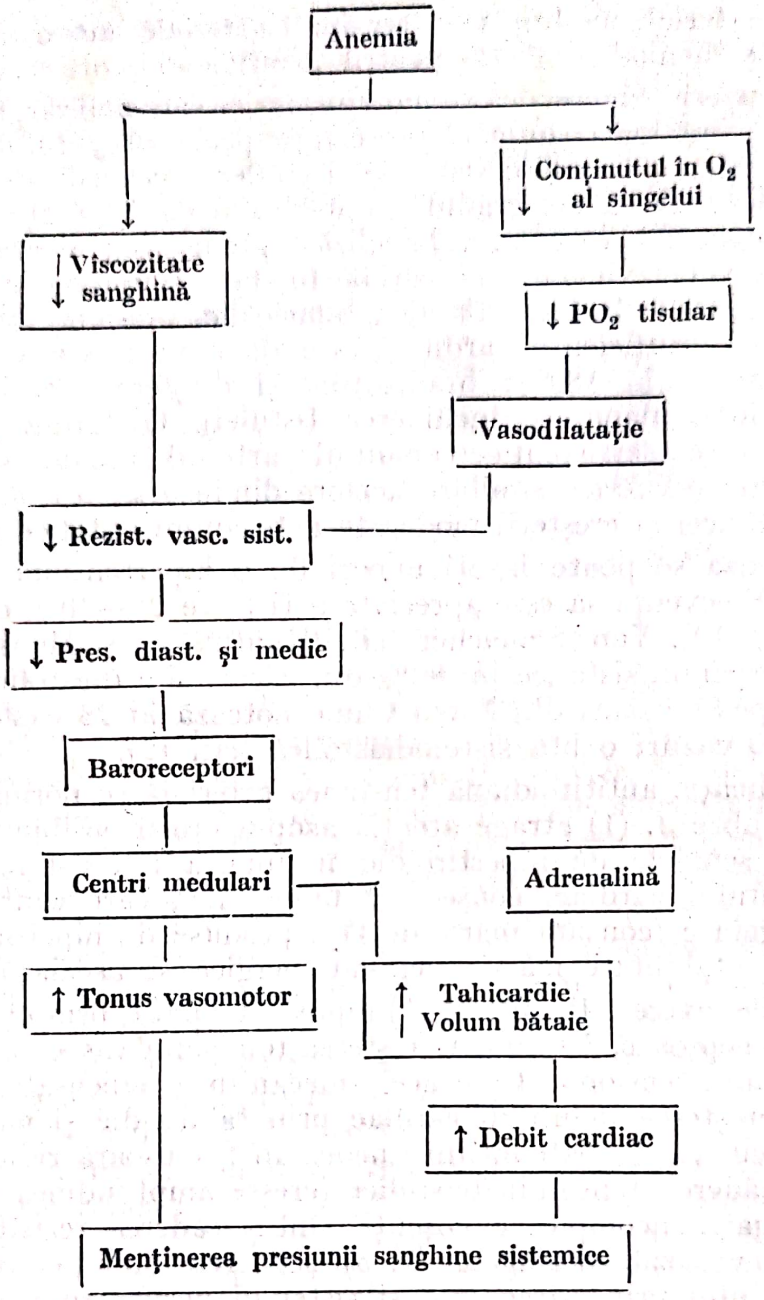


Fig. 2. Schemă ipotetică a controlului presiunii sanguine sistemice și debitului cardiac în anemia severă.

după Cropp, 1969

scurtcircuite arteriovenoase, scade rezistența periferică și declanșează creșterea debitului cardiac, consecutiv a tensiunii sistolice (1, 5, 11).

În **boala Paget** (osteita deformantă hipertrofică) există o intensă circulație în oase (în special bazin, femur și tibie, oasele craniului), cu formare de mici și numeroase shunt-uri arteriovenoase. Debitul circulator dintr-un membru poate depăși de 20—30 ori normalul (1), ceea ce explică tulburările vasomotorii din piele (hipertermie) și hipersfigmia. Consecință hemo-

dinamică : creşterea debitului cardiac (Mc. Michael a găsit, la marii pagetici, valori de 13 l/min.) şi hta predominent sistolică (1, 5). O statistică elveţiană pe 60 pagetici (Épiney, cit. 1) constată hta în 1/3 din cazuri.

Policithaemia vera se însoţeşte uneori de hta ; întrucît doar 10% din aceşti bolnavi au tensiunea sistolică peste 150 mmHg (11), importanţa acordată în trecut a ceea ce Geisböck denumise „policithaemia hipertonica", trebuie reconsiderată. Ar interveni aici pe lîngă pletora sanguină (hipervolemie) (11, 15, 16), încă doi factori : mărirea rezistenţei la scurgerea sîngelui prin vîscozitate crescută (16) şi (ipotetic) hiperproducţie de renină (stimulul ?).

Cîteva cuvinte despre ceea ce Sahli a descris sub termenul de **hta „de stază"** („Stauungshohdruck"). Este vorba de creşterea tensiunii arteriale sistolice, dar şi diastolice, în perioada decompensării cardiace (8, 16), la valvulari şi cei cu leziuni miocardice. Mecanismele implicate în geneza hta de stază ar fi (8, 15, 16) :

— vasoconstricţie arterială prin excitaţia centrilor vasomotori, datorită hipercapnici şi hipoxiei (11) ;

— acidoza centrală măreşte şi mai mult excitabilitatea centrilor vasopresori ;

— propagarea presiunii venoase crescute prin sistemul capilar în circulaţia arterială (11) ;

— mărirea volumului sîngelui circulant (hipervolemia) ar juca un rol mai mare (8, 11) ;

— hiperaldosteronism secundar (rinichiul de stază).

După opinia lui Ianovski şi col. (cit. 16) ar fi vorba de intrarea în joc, ca un mecanism compensator, a „inimii arteriale periferice" care „îşi intensifică acţiunea sa şi ajută circulaţia atunci cînd inima centrală slăbeşte".

De notat că ameliorarea insuficienţei cardiace prin digitală şi diuretice („recompensarea") antrenează adesea dispariţia hta de stază.

Există însă şi situaţia opusă, cînd hta precede instalarea insuficienţei cardiace ; în aceste cazuri, întărirea forţei contractile, cinetice, a ventriculilor, ridică tensiunea arterială.

În încheiere, o simplă menţiune asupra unei forme de hta cardiovasculară, recent descrisă (1973) de Louis J. W. şi col. (cit. 11). Ar fi vorba de **tulburări** locale, la **nivelul sinapselor vasculare adrenergice**, referitor la eliberarea noradrenalinei postganglionar şi/sau depozitarea/acţiunea noradrenalinei la receptorii adrenergici vasculari (11). Ipoteza pleacă de la constatarea unei corelaţii liniare între nivelul tensiunii diastolice şi concentraţia plasmatică a noradrenalinei (Louis şi col.) (cit. 11), precum şi dovedirea (cercetări in vitro pe artere mici, izolate — Ettinger şi col.), a unei nete creşteri a sensibilităţii acestor vase faţă de noradrenalină.

BIBLIOGRAFIE

4. Hipertensiunile sistolice secundare

1 Fabre J., Weber I. : *L'hypertension systolique* ; Rev. Thérap., 29 : 103, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL IX

HIPERTENSIUNEA DIN UNELE BOLI NEUROLOGICE

Constantin I. Negoiță

Trei considerente se cer a fi amintite.

1. Mai întîi, o problemă de terminologie. Dacă această formă de hta se definește drept „creșterea tensiunii arteriale prin tulburări funcționale nervoase, periferice sau centrale" (1), denumirea de hta „neurogenă", larg folosită în literatura germană, pretează la confuzie. Într-adevăr, mulți înțeleg prin aceasta (unele școli medicale europene, autori nordamericani) de fapt hta „esențială" (primară), în a cărei etiopatogenie factorul neuropsihic (în special prin componenta simpatoadrenală), este incriminat a juca un rol important. Tocmai de aceea, de acord cu opinia exprimată de Klaus D. (2), am preferat, în locul noțiunii de hta „neurogenă", termenul de „hta din unele boli neurologice" (ale sistemului nervos central sau periferic).

2. În al doilea rînd, este vorba de o formă foarte rară de hta secundară, în genere mult sub 1% din totalul hipertensiunilor (1). Un autor cu experiența lui Lampen H. (3), într-o statistică personală între 1953—1958, pe 1878 hipertensivi, găsește doar 11 cazuri de hta „neurogenă" (ceea ce reprezintă un procent doar de 0,59%). Se subliniază deci importanța clinică redusă, cu atît mai mult cu cît scăderea continuă a incidenței bolilor infecțioase, unul din factorii etiologici, va diminua în viitor frecvența acestei forme de hta secundară. Se explică astfel lipsa acestei entități clinice din unele statistici (Bock; Holtmeier și Heilmeyer; Robertson și col.) (cit. 4), dealtfel ca și în ancheta noastră etiologică pe 1489 cazuri de hta, cît și din unele tratate clasice (cum ar fi cel al lui Pickering G., din 1968). Dacă ne raportăm la cele 5 statistici analizate de Losse H. (4), frecvența hta de origine neurologică oscilează între 0,17%—0,81%.

3. În sfîrșit, evoluția sa este tranzitorie, în cursul bolii neurologice declanșatoare, excepțional fiind vorba de o hta cronică de durată (1, 2, 5).

Argumentarea existenței hta de origine neurologică a fost susținută și de contrapunerea cercetărilor experimentale cu faptele întîlnite în clinică.

Modelele experimentale, mai curent folosite, în producerea unei hta de origine neurologică, sînt (3, 6):

1. secționarea nervilor depresori (Ludwig-Cyon), care merg la zonele presoreceptoare; este vorba de hta de „defrenare" („Entzügelungshochdruk"), larg dezvoltată de Hering și școala sa, încă din 1927 (cit. 5);

2. creșterea presiunii lichidului cefalorahidian (de ex. prin injectarea de caolin în cisterna magna);

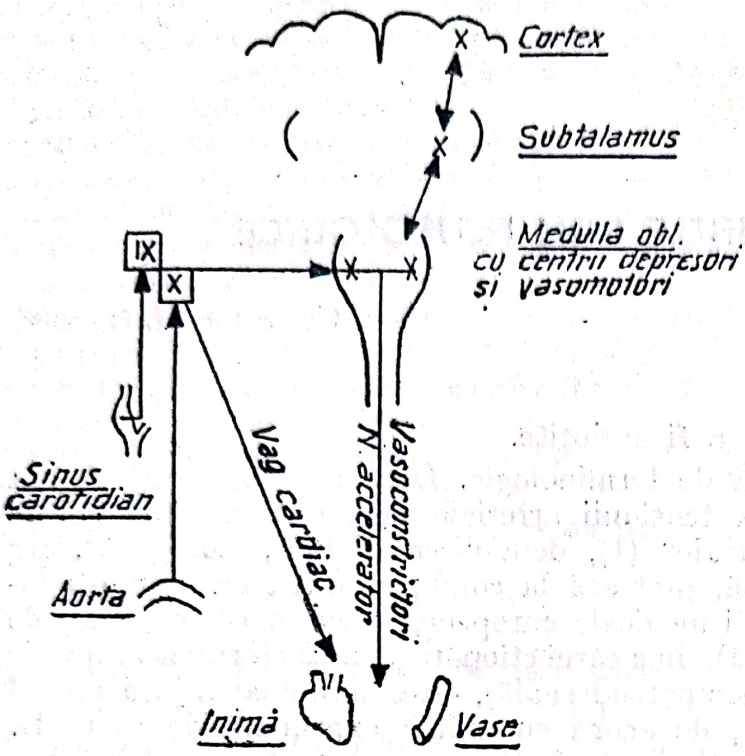


Fig. 1. Schema reglării nervoase a circulației *(după H. Lampen, 1969)*

3. ischemia acută a creierului (ex. prin ligatura arterelor carotide).

Acestor modele experimentale le corespund unele tablouri clinice la om.

Menținerea tensiunii arteriale la un anumit nivel, implică prezența unui sistem de reglare continuă, la care „*aparatul presoreceptorilor*“ joacă un rol dominant (3, 5, 6). În puține cuvinte, acest aparat cuprinde (după Lampen H.) (3) — fig. 1 — :

un semnal (stimul): tensiunea parietală arterială, în strînsă corelație cu presiunea intravasculară ;

o zonă receptoare : adventicea părții anterioare și laterale a lui bulbus caroticus și a arcului aortic ;

o cale aferentă a arcului reflex care prin nervii depresori, ramuri din nervii cranieni IX și X (glosofaringian și vag), pătrund în bulb ;

centru bulbar, în teritoriul lui subnucleus magnocellularis nuclei tractus solitarii, un adevărat centru depresor ;

o cale eferentă, reprezentată prin lanțul simpatic (ce merge la vase) și nervul accelerator, plus fibrele vagale inhibitorii (la inimă).

Centrul bulbar se găsește sub influențe subtalamice și corticale (fig. 1).

Controlul clinic al aparatului presoreceptor se poate face prin compresiunea sinusului carotidian sau „blocada sinusului“, un procedeu care constă în anestezia percutană a sinusului carotidian. În cazul unei anestezii unilaterale, tensiunea arterială crește cu 20%, iar frecvența cardiacă cu 10% ; cînd se practică o anestezie bilaterală, pulsul și tensiunea arterială cresc cu 70% în cîteva minute, revenirea la normal avînd loc într-o oră (Lampen H.) (3). De notat o comportare identică ca la normali la blocada sinusului, la pacienți cu hta esențială, renală sau coarctația aortei (3).

În autoreglarea tensiunii arteriale, intervin și aparate chemoreceptoare (glomus aorticus și glomus caroticus) (6), sensibile la hipoxemie/hipercapnie.

Aspecte clinice. Hipertensiunea de „*defrenare*“ recunoaște drept factori etiologici leziuni mecanice, inflamatorii, toxice sau degenerative ale nervilor căii aferente : glosofaringian și vag (3, 5). Se întîlnește în polinevrite de cauze variate (intoxicație cu plumb sau thaliu, kanamicină, difterie), în porfiria acută (semnalată pentru prima dată, în 1937, de Vanotti și Walden-

ström, separat) (5), în meningita tuberculoasă bazală, în fracturi de bază de craniu interesînd nervii cranieni IX și X, în beri-beri sau boala Feer (3)—o reacție neuroalergică tardivă la mercur, întîlnită la copil—, în tumori infiltrative ale rino-faringelui (5).

Lampen H. (3) evidențiază unele trăsături comune în hta de „defrenare" : 1) tahicardie de însoțire ; 2) sensibilitatea tensiunii arteriale la ortostatism și ganglioplegice ; 3) ineficiența compresiunii sinusului carotidian ; 4) blocada sinusului înlătură orice creștere ulterioară a tensiunii arteriale ; 5) prezența concomitentă a unei pareze a n. glosofaringian sau n. vag întărește ipoteza.

În *poliomielită*, așa cum au semnalat pentru prima dată în 1932, Nordmann și Müller (cit. 5), se poate întîlni o hta. O statistică a lui Lachmund (1950) (cit. 5), notează 22 cazuri cu hta (dintre care 16 formă gravă, tip Landry) dintr-un lot de 208 pacienți, de toate vîrstele, atinși de poliomielită. Ar interveni, în afara lezării inflamatorii a n. vag și glosofaringian și hipercapnia/hipoxia (prin hipoventilație alveolară), ca și stress-ul psihic (5). Excepțional poate fi vorba de o hta de durată, persistînd și în perioada de convalescență (5).

De amintit și hta iatrogenă prin secționarea din eroare a nervului vag (Gurtner H. P.).

Sindromul arcului aortic, prin ischemia zonelor reflexogene, se însoțește de o hta la membrele inferioare (uneori sistolica se ridică pînă la 270 mmHg) (cit. 3), însoțită de tahicardie și tensiune arterială scăzută, cu lipsa pulsului la membrele superioare și la gît (coarctație „inversă"). Cauza responsabilă de ischemia zonelor reflexogene poate fi : boala Takayasu, arterite diverse, luesul aortic, panarteritis nodosa. Scăderea presiunii sanguine în zonele reflexogene înlătură semnalul presoreceptorilor (3).

Creșterea presiunii intracraniene prin : tumoră sau traumatism cranian, unele encefalite (din tifosul exantematic), sindromul postcomoțional, hemoragii subarahnoidiene sau hematomul subdural, au constituit obiect al unor cazuri de hta, publicate în literatura medicală (3, 5). Nu trebuie deloc exagerată frecvența hta în atare situații : Wedler (1949), pe un lot de 2 000 bolnavi cu plăgi craniene, nu a găsit nici un singur caz cu hta persistentă (cit. 5).

Tratamentul nu are nimic specific (5). În afara tratării bolii neurologice, de bază, medicația antihipertensivă clasică.

În încheierea acestor scurte notări referitoare la hta din unele afecțiuni neurologice, socotim util a menționa — după Aita J. A. — (7), interesul neurologului pentru hta : 1) aceasta agravează și grăbește leziunile vasculare cerebrale ; 2) poate declanșa ruptura unui angiom sau anevrism intracranian ; 3) encefalopatia hipertensivă poate demasca uneori existența hta ; 4) unele manifestări neurologice pot fi un indiciu pentru o formă anumită de hta secundară ; 5) manipularea, în doze necorespunzătoare a unor medicamente antihipertensive, poate antrena semne de insuficiență circulatorie cerebrală (în special la vîrstnici).

Scanned with OKEN Scanner

„Es ist von grosser Bedeutung, die Ursache einer Hypertonie herauszufinden, weil die Prognose der ursächlichen Krankheiten und auch die Behandlung eine sehr verschiedene ist".

Otto Naegeli, 1937

„De foarte multe ori diagnosticul de hipertensiune primară este un diagnostic de lene a spiritului".

Fred Siguier, 1962

„Tot mai multe date recente ale medicinii vin să arate că diagnosticul de boală hipertensivă, aşa cum este pus de obicei, este nu rareori un diagnostic eronat ; că nu rareori sub acest diagnostic se poate afla o hipertensiune secundară, al cărei substrat etiologic este ascuns".

A. Păunescu Podeanu, 1963

„However studies during the past 10 or so years strongly suggest, to me at least, that what was once called essential hypertension now comprises a number of disorders that appear to be biochemically and hemodynamically different from each other".

John H. Laragh, 1973

„Recently, knowledge of secondary forms of hypertension and of some of the mechanisms of blood pressure regulation has increased, particularly as regards a number of humoral factors".

W.H.O., Chronicle, 1974

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL X

BILANȚUL ETIOLOGIC AL UNUI HIPERTENSIV

Constantin I. Negoiță

Trei probleme se pun în fața unui hipertensiv :

1 este o hta fixă, persistentă sau oscilantă, cu variații tensionale mari ?

2 este o hta „benignă" sau „malignă" (accelerată) ?

3 este o hta esențială (primară) sau secundară (simptomatică) ?

Cu alte cuvinte, pentru a răspunde la primele două întrebări, va trebui ca medicul să facă un bilanț „funcțional", în sensul aprecierii severității bolii, pe baza a două elemente :

- a) starea organelor „țintă" (după exprimarea lui Haggans și Brust) : inimă, rinichi și creier și

- b) aprecierea repetată a nivelului atît al tensiunii diastolice, cît și sistolice.

Cea de a treia întrebare are drept scop descoperirea unei eventuale cauze, nu rareori curabilă și deseori trecută cu vederea. Cu alte cuvinte, se impune efectuarea unui al doilea bilanț (M. Olmer), bilanțul „etiologic" care cere un efort din partea medicului și cooperarea hipertensivului. Noi considerăm acest bilanț etiologic obligator, în special la hipertensivul tînăr (sub 40 ani) — o regulă nu absolută — pentru a nu arunca în „coșul de hîrtie" care este hta, afecțiuni bine definite, generatoare a unei hta secundare. De aceea, este recomandabil ca diagnosticul de hta esențială să fie un diagnostic per exclusionem (după înlăturarea posibilității tuturor hta secundare), fie chiar exagerînd, gîndindu-ne la o atare ipoteză. Căci și aici, ca în alte boli, se vădește adevărul axiomatic dat de Otto Naegeli prin parafrazarea lui Hesiod „zeii nemuritori au pus diagnosticul înaintea tratamentului".

Cunoscînd acum variatele tablouri clinice ale hta secundare, în încheiere, dorim a sintetiza în rîndurile de față procedura diagnostică, vizînd eventuala cauză a hta. Ea se bazează pe evaluarea cît mai corectă și profundă a celor trei etape clasice : anamnestică, fizică și de laborator (paraclinică).

A. *Anamneza.* Un interogatoriu minuțios poate aduce elemente valoroase diagnosticului etiologic al hta.

În primul rînd, se va căuta a stabili vîrsta apariției hta, fapt deseori îngreuiat prin ignorarea valorilor tensionale de către pacient și evoluția asimptomatică (o bună perioadă de timp) a tensiunii arteriale. Totuși, pentru a ne ajuta, în acest scop vom căuta a reaminti eventuale măsurări

ale tensiunii arteriale cu ocazia unor examene fortuite (stagiu militar, angajare în serviciu, controlul prenatal etc.) sau momentul apariției unor tulburări precoce ale hta : 1) tulburările de vedere — „muște zburătoare" în special ; 2) cefaleea (care îmbracă uneori aspect de hemicranie periretroorbitară sau occipitală-nucală), mimînd o „migrenă" și cedînd la antinevralgice și cafea ; 3) tulburări de echilibru ; 4) scăderea capacității de muncă (puterea de concentrație) ; 5) senzații subiective auditive. Semnificația etiologică a momentului depistării hta o subliniază trei exemple : o coarctație de aortă se descoperă, în majoritatea cazurilor, sub vîrsta de 25 ani, în timp ce hta renovasculară poate apărea fie înainte de 35 ani, fie după 55 ani ; după 65 ani șansa ca hta să fie sclerotică, este foarte mare.

O opinie mult exagerată este că antecedentele bogate, la rudele de gradul 1 și 2, a hta (agregarea familială a hta), ar pleda major pentru hta „esențială". Or, și în hta renală (Brod J.) sau feocromocitom, putem găsi antecedente heredocolaterale de hta.

Inventarierea unor antecedente personale poate aduce date interesante. Le menționăm pentru a fi luate în discuție în chestionarul pacientului hipertensiv :

au existat tulburări urinare din copilărie ca de ex. : enuresis prelungit sau o polidipsie congenitală ?

bolnavul a suferit un traumatism lombar (uneori uitat de bolnav, petrecut cu ani în urmă sau minimalizat) ?

a prezentat cîndva edeme la membrele inferioare sau față ?

a acuzat dureri în membrele inferioare (coarctație de aortă, arterită concomitentă, PAN) sau parestezii cu poliurie nocturnă și tetanie, în cadrul unei hta hipokaliemice (sindrom Conn sau pseudo-Conn) ?

a avut dureri lombare în timpul micțiunii, urinări în „doi timpi" (reflux vezicoureteral), disurie — polakiurie, hematurie, așa-zise cistite ? (nefropatie obstructivă, tuberculoză renală) ;

i s-a descoperit cîndva o proteinurie ? (ex. în cursul sarcinii sau după o „răceală") ;

au existat „crize hipertensive" cu sudori, palpitații și cefalee, eventual hipotensiune ortostatică ? (feocromocitom) ;

— a avut colici nefretice, eventual urmate de hematurie și frisoane — febră ? (urolitiază) ;

a prezentat crize de gută sau i s-a depistat o glucozurie ?

a suferit un traumatism cerebral, sau a prezentat în trecut o encefalită sau poliomielită ?

Această anchetă anamnestică, dusă în spirit de detectiv, nu va uita două aspecte : 1) folosirea de medicamente, uneori abuziv : laxative pe bază de reglisă, analgetice (fenacetină), contraceptive orale și 2) eventuale intoxicații cu plumb, thaliu, oxid carbon sau chiar alcool (precipitînd de ex. o criză de porfirie acută intermitentă).

B. *Examenul fizic* este capabil, într-o măsură mai mică, să aducă elemente noi. Rareori habitus-ul general poate fi sugestiv, ca de ex. în sindromul Cushing, acromegalie sau sindromul adiposogenital (prin defecte enzimatice). Modificări brutale ale culorii feței (roșeață—paloare), aparțin

simptomatologiei feocromocitomului, ca și modificări cutanate de tipul neurofibromatozei. Nanismul se întîlnește rar în stenoza istmului de aortă.

Pulsațiile arteriale pot fi uneori revelatorii: o slăbire/dispariție a pulsului arterial la membrele inferioare exprimă o coarctație de aortă, caz în care inegalitatea la membrele superioare, poate sugera o localizare atipică a stenozei. Invers: în sindromul crosei aortice, lipsa pulsului radial sau carotidian, cu hipotonie la membrele superioare și dezvoltarea unei hta la membrele inferioare. Tahicardia constituie un element caracteristic hta labile (din sindromul hiperkinetic). Palparea arterelor intercostale, uneori vizibile chiar, se întîlnește nu rareori în coarctația de aortă.

Și palparea abdominală poate fi edificatoare: rinichi mari (rinichi polichistic — localizare bilaterală; tumoră renală, hidronefroză — localizare unilaterală) sau glob vezical (nefropatie obstructivă). Rareori, palparea lojii renale descoperă o tumoră cromafină (declanșează criza hipertensivă), sau un hipernefrom (însoțit de hta). Punctele costo- sau vertebromuscular dureroase (cu semnul Giordano pozitiv), ca și punctele ureterale, însoțesc tabloul clinic al pielonefritei cronice.

La ascultație abdominală atentă (paraombilical sau în lombe), în hta renovasculară, se descopăr uneori (30—50% din cazuri) sufluri. Sufluri stenotice se pot auzi și în coarctația de aortă (parasternal stîng sau interscapulovertebral stîng), după cum — mai rar — o fistulă arteriovenoasă se traduce prin suflu sistolodiastolic, însoțit de freamăt, la sediul stenozei (uneori semnul lui Branham-Nikodimus).

Ținem a sublinia că practicarea unor gesturi „banale“:

palparea arterelor femurale în triunghiul lui Scarpa,

ascultația cadranelor superioare ale abdomenului și

palparea lojelor renale și hipogastrului, poate aduce, în unele cazuri, „cheia“ diagnosticului etiologic al hta.

Este de la sine înțeles că măsurarea corectă și repetată a tensiunii arteriale, în clino- și ortostatism (cel puțin de 3 ori), cu precizarea tensiunii arteriale sistolice, diastolice și diferențiale, constituie o informație fundamentală (în hta renală, cardiovasculară și endocrină). Astfel, creșteri izolate ale sistolicei pledează pentru o hta cardiovasculară „sistolică“ (sclerotică, labilă sau prin debit bătaie sau prin debit cardiac mărit); creșterea marcată a diastolicei pentru o hta renală (în genere) sau malignă (diferite etiologii); în sfîrșit, hipertensiunea arterială în crize sau hipotensiunea ortostatică, sugerează feocromocitomul.

C. *Date paraclinice* (de laborator). Nu întotdeauna tabloul clinic este net conturat pentru o anumită formă de hta secundară și chiar atunci cînd aspectul clinic îndrumă net spre o cauză, executarea, spre confirmarea ipotezei etiologice clinice, a unor examene complimentare de laborator, este indispensabilă. Recomandarea lor se va face plecînd de la cele mai simple, uzuale, facile ca execuție tehnică și nesupărătoare pentru bolnavul hipertensiv, indicația examenelor speciale, complicate tehnic sau laborioase și costisitoare, dezagreabile sau eventual riscante pentru pacient, cerînd o matură chibzuință. În această lumină, se vor cîntări și șansele terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Deosebim (tabel 1):

1. analize de laborator de rutină (obligatorii) și
2. analize de laborator speciale (complimentare).

Tabel 1

Analizele de laborator în diagnosticul etiologic al hta

I. De rutină (obligatorii)	II. Speciale (complimentare)
Urină: albumină, hematii — leucocite testul Addis-Hamburger cilindri leucocitari celule Sternheimer-Malbin clearance creatinină culturi: germeni banali b. Koch	*radiologice*: UIV minutată, cu spălare cu uree sau furosemid pneumoretroperitoneul, cu tomografii arteriografia renală (ev. selectivă) pielografia ascendentă cistografia retrogradă *„split tests"* *radioizotopice*: nefroangiograma izotopică *biochimice*: metanefrine și catecolamine urinare activitatea reninei plasmatice (în sîngele venos periferic și renal) aldosteronul (excreția urinară), ev. DOC, corticosteron, 18 OH—Corticosteron, cortisol-ul în plasmă și cetosteroizii în urină *bioptice*: puncția biopsie renală biopsie musculo-cutanată
Sînge: creatinina, ureea, glucoza ac. uric, calciu, fosfor electroliți: K, Na rezerva alcalină hematocrit fenomenul LE	
Urografie intravenoasă standard	
Teleradiografie toracică	
AVM în urină	

1. *Analize de rutină (obligatorii).* Frecvența mare a hta renale cere o atentă examinare a urinii. Proteinuria în primul rînd (peste 1,0 g‰) se întîlnește în glomerulonefrite și pielonefrite, în hta malignă, în colagenoze, iar nu în hta esențială. Hematuria predomină în glomerulonefritele hipertensive, leucocituria în pielonefrita cr. (importă raportul hematii/leucocite — testul Addis-Hamburger). O hematurie poate dezvălui o tuberculoză urinară cu hta sau o tumoră renală. Nu vom uita a cere culturi (din jetul mediu urinar sau, prin sondaj eventual, la femeie) atît pentru germeni banali, dar și pentru b. Koch (surprize posibile!). O hipoizostenurie demască insuficiența renală latentă (densitatea urinară!).

În sînge, dozările biochimice privesc:

creatinina, un test mai fidel ca ureea, pentru insuficiența renală;
electroliții: K, Na și rezerva alcalină (sindrom mineralocorticoid);
glucoza (sindromul Kimmelstiel-Wilson, sd. Cushing);
hematocritul: crescut în policitemia vera, în feocromocitom, scăzut în insuficiența renală.

În completarea acestor teste rutiniere se va face:

urografia intravenoasă, tehnica standard, uneori cheia multor diagnostice de hta renală: nefropatie obstructivă, rinichi polichistic, malformații renourinare, tbc renal, pielonefrită ș. a.

radiografie toracică, la 2 m (pentru eroziunile costale din coarctatio aortae și silueta cardioaortică);

dozarea AVM, ca un „screening test" al feocromocitomului, cunoscute fiind formele cu hta persistentă (chiar 50% !) sau atipice.

2. *Analize speciale (complimentare)*

Alegerea lor se va face în funcție de ipoteza clinică, bazată pe etapele anterioare. Executarea lor impune internarea hipertensivului în servicii specializate, dotate corespunzător și cu personal competent.

Pentru confirmarea feocromocitomului, două metode complimentare aduc date valoroase : a) retropneumoperitoneul cu tomografii și b) dozarea metanefrinelor și catecolaminelor (eventual în sîngele venos cav inferior, la nivele etajate, pentru localizarea formelor extraadrenale). Valoarea testelor farmacodinamice este discutabilă.

O hta renovasculară, suspectată pe baza unui suflu abdominal superior, în flancuri sau lombe, a unei rezistențe la medicația antihipertensivă și apariție recentă, la o persoană sub 35 ani sau peste 55 ani, impune :

urografia intravenoasă minutată, cu spălare cu uree (tehnica Amplatz) sau furosemid (pune în evidență 3 semne funcționale și 3 morfologice — fig. 1) ;

pielografie ascendentă (eventual ex. rinichi mut) ;

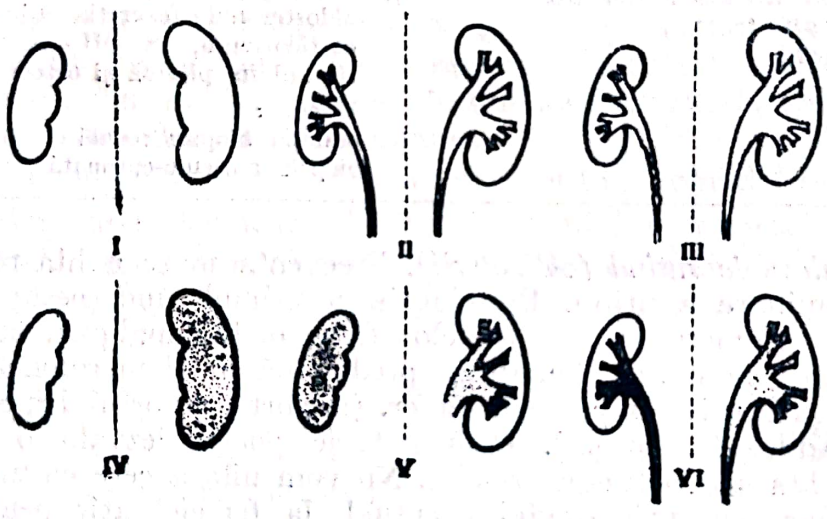


Fig. 1. Cele 6 semne de hipertensiune reno-vasculară pe UIV.

I. Diferență de mărime a rinichilor : cel de partea stenozei este mai mic
II. Aspect gracil sau „spastic" al cavităților excretorii
III. Ancoșe pe marginea bazinetului și ureterului superior, dovada unei circulații colaterale
IV. Asimetrie funcțională la 30 secunde : nefrogramă mai precoce de partea normală față de partea stenozei
V. Asimetrie funcțională : întîrzierea secreției de partea stenozei în raport cu partea normală
VI. Asimetrie funcțională : hiperconcentrație secundară de partea stenozei („prea frumoasă imagine"), cu toată talia redusă a cavităților

(după Michel J.R. și Moreau J.F, 1969)

arteriografia renală, de preferat prin procedeul Seldinger (transfemural retrograd) celui aortic lombar ; stenozele situate la 1—2 cm distal de originea arterei renale sînt de origine ateromatoasă în timp ce aspectul în „șirag de perle" (mătănii), mai des la femeie, pledează pentru o hiperplazie fibromusculară ;

probe funcționale renale separate („split tests") constau în testul Howard, Rapaport sau Stamey. Cel mai utilizat este cîtul lui Rapaport: $\frac{Ucr - dr \times UNa - st}{Ucr - st \times UNa - dr}$. În boli renale bilaterale, valoarea sa oscilează între 0,65—1,50 (în medie 1,0). Comportarea în ischemia renală (hta renovasculară) a celor 3 teste este reprodusă în tabelul 2. Sînt dificil acceptate de bolnavi și prezintă riscul infecției urinare.

Tabel 2

Teste funcționale separate („split tests") în stenoza arterei principale renale: diferențe minime necesare între partea stenotică și cea contralaterală pentru afirmarea diagnosticului „hipertensiune reno-vasculară"

	Test Howard	Test Rapaport	Test Stamey
Diureza	—60%	—	— 65%
Concentrația sodiului	—15%	—15%	—
Concentrația creatininei	+50%	+50%	—
Concentrația inulinei	—	—	+100%
Concentrația PAH		—	+100%
Diferență:			
— stenoză la stînga	—	<0,55	—
— stenoză la dreapta	—	>1,65	—

(după Weidmann P., și col., 1970)

Determinarea activității reninei plasmatice (micrometoda Boucher sau tehnici radioimunologice) are două indicații majore:

1) în indicația chirurgicală (stabilirea funcționalității stenozei de arteră renală), prin dozarea comparativă în sîngele venos renal din dreapta și stînga, a arp (și în sîngele venos periferic);

2) în diagnosticul de aldosteronism primar (sindrom Conn): o arp scăzută/nulă, nestimulabilă prin depleție sodică sau ortostatism 4 ore, este un element foarte convingător pentru diagnostic (mai ales în prezența semnelor clinice și electrocardiografice de hipokaliemie și a unei alcaloze hipokaliemice). În lipsa arp, testul Kaplan-Silah poate furniza unele informații; ex. o doză de angiotensină de peste 6,5 ng/kg/minut, pledează pentru hta renovasculară.

Dozarea aldosteronului (excreția urinară obișnuit) certifică ipoteza de sindrom Conn, în special cînd testul suprimării prin spirolactonă, atestă autonomia sa (în alte sindroame mineralocorticoide se găsesc în exces în urină: corticosteron, DOC, 18 OH-Corticosteron). Un reninom se va diagnostica prin arp crescută, insensibilă la stimularea prin depleție sodică, dar sensibilă la proba ortostatismului.

Dozarea cortisol-ului în plasmă (cu efectuarea profilului zilnic) și a glucocorticoizilor în urină sînt indispensabile diagnosticului de sindrom Cushing.

Puncția biopsie renală are indicații în hta renoparenchimatoasă, de natură neclară. Chiar cînd tensiunea arterială a fost scăzută prin medicație

antihipertensivă anterioară, riscul hemoragiilor persistă. Indicaţiile şi contraindicaţiile PBR în hta le redăm în tabelul 3.

Tabel 3

Indicaţiile şi contraindicaţiile punctiei biopsie renală în diagnosticul hta

Indicaţii	*Contraindicaţii*
Urină: albuminurie şi sediment patologic, de cauză neclară	Rinichi unic Rinichi mic Diateză hemoragică.
Suspiciune de: glomerulonefrită (oligosimptomatică) pielonefrită cronică nefropatie de sarcină atingere renală în colagenoze (LED, PAN), sindrom Kimmelstiel-Wilson nefropatie analgezică sindrom nefrotic	Stare generală alterată Valori foarte mari ale tensiunii arteriale Insuficienţă renală (ureea peste 1 g ‰) Rinichi polichistic

după Jahnecke J., 1974 (modificat)

În încheiere, se cere a da două răspunsuri:

1. cui să se adreseze aceste variate şi complicate explorări etiologice? În primul rînd hipertensivilor sub 40 ani (Broustet J. P. ridică această limită la 60 ani), chiar cu agregare familială, dacă tensiunea arterială este semnificativă ca valori sfigmomanometrice, tabloul clinic sugestiv, starea bolnavului relativ bună şi o rezistenţă la medicaţia antihipertensivă apare manifestă; unii cercetători lărgesc şi mai mult indicaţiile de mai sus;

2. unde să se efectueze ele? Marea lor majoritate sînt accesibile ambulatoriilor şi policlinicilor; pentru analizele speciale, internarea apare obligatorie însă.

Între atitudinea reţinută, pesimistă, a celor care se îndoiesc de şansele depistării unei cauze a hta şi a valorii terapiei cauzale şi cei care exagerează folosirea unora din tehnici, medicul va trebui să judece răspunderea gravă de a ignora o hta secundară. A pune o trăsătură de egalitate între constatarea unor valori tensionale crescute şi diagnosticul de hta esenţială, cu sancţionarea unei medicaţii antihipertensive pe viaţă, ni se pare o atitudine condamnabilă în prezent, cînd unele afirmaţii pun în discuţie însăşi existenţa unei hta esenţiale. Neexagerînd nici într-un sens, nici în celălalt, împărtăşim convingerea că un efort sporit, dirijat spre efectuarea unui bilanţ etiologic cît mai profund posibil, prin perfecţionarea metodelor noastre de investigaţie etiologică, va creşte numărul cazurilor de hta secundară şi aceasta, în multe cazuri, spre binele bolnavilor hipertensivi.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XI

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE SECUNDARE

Daniel Constantinescu
Dan Făgărășanu

Stabilirea indicației și soluției chirurgicale în cazurile de hipertensiune arterială secundară trebuie să țină seama de mai multe elemente:

a) Între afecțiunea cu potențial hipertensivant și hipertensiunea arterială *trebuie să se dovedească o relație de cauză-efect* și să nu fie vorba de o coincidență, sau de o consecință. De pildă în practică de multe ori se ivește dilema dacă un aterom stenozant de arteră renală este cauză sau efect al hipertensiunii, în special la vîrste peste 45—50 ani.

b) Trebuie să se depisteze *orice altă cauză de hipertensiune*; în malformații aortice și vasculare pot coexista mai multe cauze de hipertensiune (de ex. coarctație de aortă cu hipoplazie de arteră renală și rinichi mic, atrofic). Acționarea numai asupra uneia din cauze nu normalizează tensiunea arterială.

c) În hipertensiunea prin boli vasculare renale, prin boli parenchimatoase unilaterale, trebuie să se țină seama de *starea funcțională a ambilor rinichi*, în special de a celui contralateral, știut fiind că orice intervenție, chiar cu intenții conservatoare poate să eșueze într-o nefrectomie.

d) Este necesar să se aprecieze preoperator cît mai exact *starea vaselor și a parenchimelor afectate de hipertensiune* (creier, rinichi, miocard etc.), luîndu-se măsuri pentru ca intraoperator sau postoperator să nu se producă accidente din partea acestora. În anumite împrejurări, starea miocardului, a vaselor coronare, cerebrale, contraindică intervenția chirurgicală.

e) Intervenția chirurgicală trebuie să fie *radicală și perfectă*, iar în intervențiile de revascularizare renală trebuie să se asigure rinichiului un flux sanghin normal, pulsatil.

f) *Hipertensiunea arterială nu scade întotdeauna imediat după înlăturarea cauzei*; în unele cazuri ea revine la normal numai după un interval de timp de săptămîni sau luni, iar în altele se constată o hipertensiune arterială reziduală, care mai necesită încă tratament hipotensor. Această situație este mai frecvent întîlnită în hipertensiunile cu evoluție îndelungată.

g) Dacă hipertensiunea arterială este de lungă durată și bolnavul este mai în vîrstă, șansele de scădere a tensiunii arteriale după o intervenție chirurgicală ce se adresează cauzei primordiale sînt foarte reduse.

h) Rezultatul intervențiilor chirurgicale pentru hipertensiune arterială trebuie controlat *prin aceleași mijloace prin care s-a pus diagnosticul* (dozări de substanțe presoare, arteriografii etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Terenul hipertensiv. Din punct de vedere chirurgical, în legătură cu cele menționate la punctul d, o mare importanță are „*terenul hipertensiv*", noțiune care include tulburări complexe organice, metabolice și de criză sanghină (2).

Hipertensiunea arterială, în special cea de lungă durată, produce alterări severe ale patului vascular arterial și în mod secundar ale parenchimelor. În afara organelor „țintă", miocard, creier și rinichi, nici alte organe, plămînii, pancreasul, ficatul, splina, glandele endocrine, nu sînt scutite de suferință. De aici rezultă multitudinea complicațiilor postoperatorii ce pot apărea din partea unor organe care nu par corelate în linie directă cu hipertensiunea arterială. De multe ori evoluția clinică după intervenția chirurgicală scoate la iveală alterări organice nebănuite.

Este dovedită relația dintre hipertensiunea arterială și ateroscleroză; în domeniul chirurgical acest lucru este foarte bine ilustrat de coarctația de aortă, în care ateromul și alterarea peretelui arterial se produc foarte precoce în teritoriul aflat sub presiune. Ateromul, pe de altă parte, predispune la tromboză și poate fi responsabil de unele complicații postoperatorii trombotice locale (în intervențiile vasculare directe) sau la distanță.

La bolnavul hipertensiv *afectarea miocardică* este un fenomen constant și precoce. Ea rezultă din: a) procesul de dilatație-hipertrofie în condiții de suprasolicitare hemodinamică a ventriculului stîng; b) alterări aterosclerotice ale vaselor coronare și irigație coronariană neadecvată; c) eventuale alterațiuni metabolice ale fibrei miocardice (în anumite tipuri de hipertensiune secundară).

Dilatația-hipertrofia, fenomene compensatorii în anumite limite, permit efectuarea activității de pompă a inimii la sarcini de rezistență crescută, dar conțin în ele „germenele insuficienței cardiace" (3). Fibra miocardică hipertrofiată este foarte sensibilă la hipoxie, acidoză, diselectrolitemie, la modificări bruște ale regimului contractil, la substanțe chimice (anestezice sau de altă natură). Evenimentul chirurgical (atît operația în sine cît și condiția postoperatorie), poate induce asemenea modificări, dînd prilejul apariției insuficienței miocardice sub diverse forme: oprire cardiacă, ineficiență de ejecție, edem pulmonar acut, sindrom de debit cardiac scăzut, insuficiență miocardică congestivă, tulburări de ritm cardiac cu potențial grav (4). Efectul defavorabil al sarcinii hemodinamice asupra miocardului este foarte bine ilustrat de cazurile de coarctație de aortă cu hipertensiune arterială severă și insuficiență cardiacă la vîrste sub 2 ani, cînd miocardul pare indemn din alte puncte de vedere (neafectat toxic, infecțios sau ca irigație coronariană).

Ateroscleroza coronariană este un proces prezent la bolnavii de vîrstă mai înaintată, dar nu trebuie exclus la bolnavii tineri, la care hipertensiunea arterială face să se dezvolte precoce boala coronariană. Din punct de vedere chirurgical, interesează nu numai fenomenele coronariene manifeste clinic (angor, infarct, modificări ischemice pe electrocardiogramă) ci și stări latente de irigație coronariană neadecvată, cu potențial de manifestare clinică intra- sau postoperator. Existența unei hipertrofii electrice a ventriculului stîng, cu repolarizarea de tip „pseudoischemic" este considerată pentru evenimentul chirurgical ca o adevărată insuficiență coronariană (relativă dacă nu organică).

Scanned with OKEN Scanner

Modul de comportare a miocardului și circulației coronariene concentrează în permanență atenția anestezistului, chirurgului și cardiologului, care trebuie să susțină funcția cardiacă și circulația în ansamblul ei prin medicamente tonicardiace, diuretice, antiaritmice, coronarodilatatoare. Mai importantă este *evitarea situațiilor care pot deprima funcția miocardică, pot crește munca inimii sau pot reduce debitul coronarian*: a) excesul de droguri beta-blocante sau depresoare cardiace; b) hipotensiunea și oscilațiile tensionale; c) hipertensiunea, obișnuită în primele momente postoperatorii, iar în unele situații în timpul operației; d) tulburările metabolice și humorale postoperatorii; e) variațiile în ambele sensuri ale volumului sanghin circulant; f) tulburările respiratorii generatoare de hipoxemie; g) tulburările de ritm; h) febra, infecțiile.

Rezultă că bolnavul hipertensiv chirurgical trebuie să fie urmărit în permanență în ceea ce privește funcția cardiacă, respiratorie, renală, compoziția chimică a sîngelui, făcîndu-se din timp, și uneori anticipat, corecțiile necesare.

Indicația operatorie, actual chirurgical și tratamentul intra-și postoperator trebuie să țină seama de *leziunile vaselor cerebrale* (5). Acestea uneori contraindică operația în special la bolnavii polisclerоși, mai în vîrstă; alteori dimpotrivă, iminența apariției leziunilor vasculare cerebrale grave grăbește intervenția. Creierul este un organ foarte sensibil la modificări hemodinamice, în special la variații de presiune, fiind dotat cu sisteme situate la nivelul crosei aortice și bifurcației carotidiene. Modificarea bruscă a presiunii arteriale în zona cardio-aortică declanșează brusc, aproape ca în experimentul acut, reacții reflexe presoare sau depresoare care nu se limitează numai la circulația cerebrală, ci interesează întreg sistemul cardiovascular. Astfel, suprimarea hipertensiunii în teritoriul crosei aortice prin corecția unei coarctații de aortă poate declanșa un răspuns presor foarte puternic, mai ales că în cursul intervenției se secționează fibre aferente ale sistemului depresor. Reacția hipertensivă este capabilă să producă accidente cerebrale (edem, hemoragie, fenomene de focar).

Combaterea reacțiilor presorii exagerate trebuie avută în vedere și în îngrijirea postoperatorie a bolnavilor hipertensivi. De multe ori remanența hipertensiunii arteriale timp de cîteva săptămîni sau luni după intervenția corectoare este datorată acestui tip de reacție (6, 7). Reacțiile de hipertensiune sau hipotensiune sînt în mod deosebit indezirabile la bolnavii cu ateroscleroză cerebrală întrucît susceptibilitatea acestora la complicații vasculare cerebrale de tip hemoragic (în caz de reacție hipertensivă) sau trombotic (în caz de reacție sau stare hipotensivă) este mult crescută.

Uneori, după corecția chirurgicală a unei hipertensiuni arteriale, în urma scăderii rapide și importante a presiunii de perfuzie encefalice, se poate instala așa-numitul „colaps cerebral", exteriorizat clinic prin simptome de encefalopatie difuză. Această situație poate fi prevenită dacă se asigură o tensiune arterială suficientă și un volum sanghin circulant adecvat.

Întrucît prin natura afecțiunii starea hipertensivă este relativ mai bine tolerată, situația de temut este scăderea exagerată a tensiunii arteriale. Îndepărtarea chirurgicală a cauzei hipertensiunii arteriale duce în fapt (ideal) la o normalizare a presiunii sîngelui. Sînt totuși condiții care se adaugă

Scanned with OKEN Scanner

ca factori de scădere suplimentară a tensiunii arteriale: *pierderile sanghine și tratamentul hipotensor prelungit*, în special cu substanțe catecolamino-depletive. Ca în orice intervenție chirurgicală, în intervențiile pentru hipertensiunea arterială se pot ivi deficite de sînge sau lichid circulant a căror combatere, după suprimarea chirurgicală a mecanismului presor sau atunci cînd bolnavul este sub acțiunea unei medicații antihipertensive, se realizează cu dificultate. Pentru aceste motive este bine ca administrarea acestei medicații să fie întreruptă înainte de actul operator cu un interval de timp a cărui durată variază în funcție de natura drogurilor antihipertensive utilizate (4).

În evaluarea bolnavului, în indicația de intervenție și în conduita postoperatorie, *starea funcțională a rinichilor* este un criteriu esențial. Chiar dacă nu în toate cazurile rinichiul are un rol patogenic în producerea hipertensiunii arteriale, totdeauna aceasta are un răsunet renal, care în cazurile cu evoluție îndelungată ajunge la insuficiență renală. Hipertensiunile sistolice nu produc prin ele însele alterări renale; acestea sînt întîlnite numai în hipertensiunile de rezistență. Întrucît rinichiul este un organ cu o elasticitate funcțională foarte amplă, este greu de stabilit în toate cazurile dacă, și în ce măsură, este amputată funcția renală. De aceea este necesar ca la toți bolnavii hipertensivi să se studieze cît se poate de amănunțit funcția renală, putîndu-se ajunge pînă la investigarea separată a celor doi rinichi.

Dacă în hipertensiunile arteriale secundare de origine endocrină sau hemodinamică rinichiul este indemn funcțional (cel puțin la început), în hipertensiunile de origină renală parenchimatoasă sau vasculară, există un grad mai mare sau mai mic de insuficiență renală „ab initio". Este de menționat faptul că în hipertensiunea renovasculară parenchimul rinichiului neischemic este mai alterat („open kidney") decît cel al rinichiului cu artera stenozată („rinichi protejat"). Se admite totuși că nu poate fi vorba de o insuficiență renală manifestă dacă este afectat un singur rinichi, fie vascular, fie parenchimatos.

În timp ce în hipertensiunile arteriale secundare nerenale un oarecare grad de insuficiență renală nu influențează indicația operatorie, în cele de origine renală, în care actul chirurgical se adresează rinichiului sau arterei lui, funcția renală prezintă un interes deosebit. În bolile obstructive bilaterale de arteră renală trebuie cunoscută valoarea funcțională a ambilor rinichi, decizia operatorie luîndu-se în consecință.

Există cazuri în care înainte de operație nu s-a evidențiat insuficiența renală, dar aceasta a devenit manifestă în anumite condiții hemodinamice sau metabolice postoperatorii sau prin extirparea chirurgicală a unui rinichi. Întrucît rinichiul este un organ cu regim hemodinamic special, diverse modificări induse de actul chirurgical ca hipotensiunea, scăderea de debit sanghin renal, ischemia renală temporară prin clampare în vederea suturii arteriale pot determina o insuficiență renală manifestă la bolnavi considerați ca avînd o funcție renală nealterată.

La o indicație corectă insuficiența renală în cursul și după intervențiile chirurgicale pentru hipertensiune arterială este reversibilă cu condiția ca ea să fie prompt tratată și să nu i se adauge factori agravanți ca: hemoliză, infecții, dezechilibre metabolice, hipotensiune arterială durabilă.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi bolnavii cu hipertensiune arterială secundară îndrumaţi la chirurg nu sînt niciodată „renali adevăraţi", cu insuficienţă renală manifestă, există astăzi posibilitatea din ce în ce mai mult dovedită practic de a trata în acelaşi timp şi insuficienţa renală şi hipertensiunea la bolnavi cu glomerulonefrită cronică şi insuficienţă renală prin dializă renală periodică şi binefrectomie sau prin transplant de rinichi. Aceste metode tind din ce în ce mai mult să iasă din cadrul excepţiei şi să devină terapeutică uzitată.

Nu trebuie uitat că pe fond de hipertensiune arterială *se pot produce alterări de origine vasculară în toate organele*, astfel încît după intervenţii pentru hipertensiunea arterială apar complicaţii cu totul neaşteptate, dar în fond justificate patogenic (insuficienţă hepatică, pancreatită, ischemie mezenterică etc.).

Tratamentul chirurgical al coarctaţiei de aortă (istmică).

Coarctaţia de aortă produce hipertensiune prin obstacol mecanic. Tipul de hipertensiune cel mai obişnuit este cel sistolic; într-un procent de 10% însă, pe 216 cazuri internate în clinica de chirurgie a Spitalului Fundeni Bucureşti, s-a întîlnit şi hipertensiune diastolică. Nu e mai puţin adevărat că un număr de 17 bolnavi erau „normotensivi".

Dintre toate formele de hipertensiune arterială secundară, în coarctaţia de aortă *indicaţia chirurgicală este cel mai uşor de pus, iar rezultatele operatorii sînt cele mai favorabile* în ceea ce priveşte scăderea tensiunii arteriale.

În funcţie de întinderea stenozei şi de raportul cu canalul arterial şi artera subclavie stîngă sînt recunoscute două tipuri de coarctaţie de aortă: tipul adult şi tipul infantil, între acestea existînd forme intermediare. Procesul stenotic poate interesa şi aorta descendentă, toracică sau abdominală pînă la bifurcaţia aortei (2—5% din cazuri), afectînd consecutiv şi irigaţia splanhnică. Întrucît procesul de obliterare a diferitelor segmente de arcuri branhiale este foarte complex, viciile lui pot da naştere şi la coarctaţii duble sau multiple. Din punct de vedere morfologic obstrucţia aortică poate fi diafragmatică sau se poate prezenta ca o hipoplazie sau aplazie segmentară a peretelui aortic, procedeul de corecţie chirurgicală fiind ales în funcţie de sediul şi forma coarctaţiei (Clagett — 1954) (8).

Pentru chirurgie are mare importanţă cunoaşterea sistemului de circulaţie arterială colaterală de tip anastomotic stabilit între teritoriul suprastenotic şi cel substenotic: sistemul mamar intern, sistemul periscapular şi sistemul intercostal, care drenează spre sistemul parietal abdomino-pelvin şi chiar visceral (9). Circulaţia arterială anastomotică trebuie cunoscută şi pe cît posibil menajată în cursul toracotomiei de abord, care, oricît de îngrijit ar fi efectuată, interceptează o serie de artere cu potenţial hemoragic important. Ligaturile hemostatice în cursul intervenţiilor de coarctaţie de aortă trebuie făcute de o manieră sigură pentru a evita riscul hemoragiilor pleurale, mediastinale sau parietale. Existenţa circulaţiei colaterale arteriale este un factor important pentru chirurgia coarctaţiei aortice. Se preferă efectuarea intervenţiei atunci cînd reţeaua arterială anastomotică a atins maximum de dezvoltare anatomică şi de „capacitate de descărcare" a sistemului aortic superior. Pe durata clampării aortice în vederea efectuării anastomozei, circulaţia colaterală fiind singura cale de irigaţie a teritoriului substenotic permite clampări prelungite fără leziuni medulare sau viscerale indelebile. Mai mult decît atît, această circulaţie colaterală, prin bogăţia sau prin sărăcia ei determină uneori varianta tehnică de rezolvare chirurgicală a leziunii.

Scanned with OKEN Scanner

Valorile tensiunii arteriale depind în primul rînd de calibrul aortic la nivelul leziunii și de amploarea și capacitatea rețelei colaterale, dar mai depind și de reactivitatea vasculară determinată neuro-vegetativ și humoral renal (3,6,10).

Diagnosticul de coarctație de aortă este ușor de pus, examenul clinic, oscilometria și radiografia de torace fiind suficiente. Aortografia este însă adeseori necesară atunci cînd din examenul radiologic nu se poate stabili cu precizie sediul, întinderea leziunii și modificările aortice, elemente importante pentru alegerea soluției chirurgicale. Aortografia pune în evidență și permite să se evalueze cantitativ insuficiența aortică asociată uneori la coarctație, anomaliile de emergență ale vaselor mari, canalul arterial și malformațiile de crosă aortică (anevrisme, hipoplazie, megadolico-aortă).

Leziuni intracardiace congenitale sau dobîndite ce se asociază cu coarctația trebuie precizate și măsurate cantitativ prin cateterism cardiac și angiocardiografie. În 15 cazuri am întîlnit leziuni congenitale intracardiace: stenoză subaortică, defect septal interventricular, defect septal interatrial, insuficiență mitrală. Cateterismul cardiac, rareori indicat în diagnosticul coarctației de aortă, se mai face atunci cînd sînt semne de interesare miocardică importantă (dilatație a ventriculului stîng). Măsurarea presiunii telediastolice și cine-angiocardiografia în ventriculul stîng dau date despre contractilitatea miocardică și permit, în cazul în care aceasta este serios afectată, să se adopte o tactică specială pentru protecția miocardului.

Aortografia (seriografie sau cinema) se efectuează uneori cu dificultate în coarctația de aortă: metoda Seldinger retrogradă este adesea greu de realizat pe cale femurală prin artere slab pulsatile sau asfigmice; pe de altă parte sonda introdusă retrograd nu poate trece totdeauna prin orificiul îngust al coarctației. În aceste împrejurări se procedează la o aortografie de bont inferior al coarctației ,care poate vizualiza parțial și bontul superior. Totuși, pentru o investigare corectă, se recurge la calea anterogradă prin puncție axilară sau chiar arteriotomie. Acest abord permite vizualizarea circulației colaterale, a crosei aortice și a ramurilor sale. Este bine să se măsoare și gradientul de presiune supra/ substenotic pentru a avea încă o apreciere cantitativă asupra coarctației. La copii mici, la care calea arterială este greu de abordat, se obține aortografia prin injecția substanței opace în cordul drept și expunerea filmelor în momentul circulației în aortă. Aortografia mai permite depistarea unor eventuale leziuni pe tot traiectul aortic, de la sigmoide pînă la bifurcația iliacelor (de ex. coarctație abdominală). În final, aortografia este un argument major în stabilirea indicației operatorii.

Grație lucrărilor de pionierat chirurgical ale lui Crafoord și Gross (1945), astăzi este posibil ca prin intervenția chirurgicală să se corecteze viciul anatomic și hemodinamic al coarctației istmice de aortă, reducînd tensiunea din jumătatea superioară a corpului (segmentul brahio-cefalic) pînă la valori normale sau aproape normale de o manieră durabilă.

Indicația chirurgicală trebuie să țină seama de: 1. valoarea tensiunii arteriale; 2. vîrsta bolnavului; 3. starea miocardului; 4. complicațiile bolii; 5. leziunile asociate intra și extracardiace; 6. tipul morfologic al leziunii.

1. *Valoarea tensiunii arteriale.* Hipertensiunea arterială în numeroasele cazuri asimptomatice, la începutul bolii sau mai bine-zis la descoperirea ei reprezintă singurul simptom de boală, astfel încît bolnavul se operează în primul rînd pentru hipertensiune arterială. Orice coarctație de aortă cu

hipertensiune arterială, chiar dacă aceasta nu este permanentă, trebuie operată. În cazul tensiunii arteriale cu valori oscilante, care uneori se normalizează, se poate acorda un interval de timp de 1—2 ani, în care tensiunea arterială va fi măsurată frecvent. Dacă în această perioadă se constată valori hipertensive, chiar trecătoare, trebuie indicată intervenția. Această conduită este adoptată la categoria de bolnavi sub 15 ani, trecerea timpului scurgîndu-se în defavoarea pacientului. În cazurile dubioase aortografia și măsurarea gradientului de presiune la nivelul leziunii pot duce la adoptarea unei conduite corecte. În cazurile asociate cu insuficiență aortică, valorile tensiunii arteriale sistolice sînt mai crescute și indicația de corecție apare mai clar.

Nu întotdeauna valoarea tensiunii arteriale este în raport direct cu îngustimea coarctației; presiunea sîngelui în sistemul aortic superior depinde de posibilitățile de „descărcare" prin circulația colaterală, de reactivitatea sistemului nervos reglator al tensiunii arteriale și de o serie de factori necunoscuți (unii probabil de origine renală produși nu prin ischemie ci prin scăderea pulsatilității fluxului sanghin renal).

Hipertensiunea sistolo-diastolică ridică problema coexistenței unei malformații sau anomalii vasculare renale, a unei coarctații abdominale sau a unei boli hipertensivante, necesitînd neapărat aortografia.

Hipertensiunea arterială importantă și permanentă, cu semne de afectare miocardică, cu pericolul de accidente vasculare cerebrale poate determina ca intervenția să se grăbească sau să se efectueze chiar la vîrste foarte mici.

În fine, este indicat să se opereze orice coarctație de aortă pe care aortografia o confirmă ca strînsă, indiferent de cifrele tensiunii arteriale.

În cazurile cu coarctație fără hipertensiune arterială (riguros probată) nu se va contraindica intervenția chirurgicală decît dacă și aortografia arată o coarctație largă, cu calibru aortic suficient.

2. *Vîrsta bolnavului.* Alegerea vîrstei la care trebuie operat bolnavul cu coarctație de aortă a fost o chestiune mult dezbătută, controversele și dificultățile interesînd vîrstele extreme (sub 10 ani și peste 20 ani). S-a considerat multă vreme că nu trebuie operați bolnavii situați dincolo de aceste limite. Într-adevăr, operația la copilul mic sau la preșcolar impune anumite dificultăți legate de calibrul vasului, de nedezvoltarea circulației colaterale și de acțiunile de reechilibrare în cadrul reanimării. Intervenția la bolnavul peste 20 ani s-a dovedit uneori dificilă din cauza modificărilor aterosclerotice sau degenerative precoce ale peretelui arterial. Astăzi, deși se preferă să se opereze copiii după vîrsta de 10 ani, se poate anticipa momentul chirurgical dacă tensiunea arterială este foarte crescută, necontrolabilă prin medicație și dacă sînt semne de afectare miocardică importantă (dilatare a ventriculului stîng, hipertrofie electrică a ventriculului stîng, insuficiență cardiacă). Prin urmare, sub vîrsta de 10 ani se poate pune indicația chirurgicală de necesitate pe criteriile: valoarea tensiunii arteriale și alterarea miocardică precoce. Desigur, intervenția pune probleme deosebite, dar chirurgul, reanimatorul și cardiologul sînt în măsură și trebuie să le rezolve. Pe aceste considerente, în Clinica Fundeni au fost operați 4 copii sub vîrsta de 7 ani. Uneori este obligatoriu să se opereze

chiar copii sub 2 ani, în prezența cifrelor tensionale exagerat de mari sau în prezența insuficienței cardiace (11).

Peste vîrsta de 20 ani orice coarctație de aortă care satisface criteriile hipertensiune și calibru strîns trebuie operată chiar dacă acest lucru ar fi trebuit făcut mai devreme. Chirurgul va găsi soluția pentru refacerea fluxului sanghin aortic chiar și în condițiile unui perete aortic alterat.

Criteriul vîrstă intră uneori în stabilirea indicației operatorii atunci cînd aortografia arată că va fi nevoie de o interpunere de grefon arterial. Este de preferat, dacă este posibil, să se aștepte pînă cînd se poate implanta un grefon de dimensiuni cît mai apropiate de ale aortei adulte; altfel odată cu vîrsta calibrul aortei va crește în timp ce al grefonului va rămîne neschimbat. Dacă însă valorile tensiunii arteriale și modificările miocardice grăbesc intervenția, există soluții chirurgicale și pentru aceste cazuri. Pentru rezolvarea chirurgicală a coarctației de aortă, un lumen (anastomoză sau proteză) cu diametru de minimum 2 cm este socotit suficient, chiar dacă este mai mic decît al aortei sănătoase. În caz de leziuni asociate, de obicei intracardiace, este posibil ca acestea să dicteze momentul operației chiar înainte de vîrsta optimă de chirurgie a coarctației.

3. *Starea miocardului* este un element de care trebuie să se țină seama în chirurgia coarctației de aortă, nu atît ca motiv de indicație sau contraindicație operatorie, cît mai degrabă ca moment și tactică operatorie și de reanimare. Creșterea presiunii telediastolice peste 12 mmHg în ventriculul stîng și/sau constatarea la cinema-angio a unei slabe contractilități a ventriculului stîng, a unui volum rezidual mare, sînt semne ale unei importante deficiențe contractile a ventriculului stîng și, în afară de faptul că grăbesc în mod imperios efectuarea intervenției, impun să se ia măsuri de protecție a miocardului în timpul și după operație. Chiar dacă nu se recurge întotdeauna la cateterismul ventriculului stîng, aspectul „balonizat" la examenul radiologic precum și semnele electrocardiografice de hipertrofie marcată, cu semne „pseudo-ischemice", eventual blocul de ramură stîngă, sînt indici de importantă suferință miocardică. Toate acestea se pot întîlni la bolnavi trecuți de 20—25 ani cu boală „neglijată" adică neoperată la timp, dar se pot întîlni chiar și la vîrste foarte mici.

Cunoașterea potențialului contractil al ventriculului stîng este importantă pentru că uneori evoluția naturală a bolii este dictată de competența pompei ventriculare și accidentele posibile sînt de natură miocardică, așa cum în alte cazuri, tabloul clinic este dictat de valoarea tensiunii arteriale și de complicațiile de tip hipertensiv. În cele din urmă, un bolnav cu coarctație de aortă cu miocardul sever afectat ajunge să se comporte ca un bolnav de stenoză aortică, avînd fenomene de insuficiență ventriculară stîngă, hipertrofie cardiacă importantă și predispoziție la moarte subită.

Afectarea miocardică este un element care impune adoptarea unei anumite conduite și tactici în timpul și după intervenție. În timpul intervenției, există două momente dificile pentru miocard: momentul clampării aortei și cel al declampării ei. Pentru a se putea efectua sutura, se clampează aorta deasupra și dedesubtul coarctației. Clamparea deasupra coarctației înseamnă un baraj suplimentar în fața inimii stîngi; clamparea dedesubtul coarctației presupune întreruperea a 2—3 perechi de artere intercostale

care fac parte din sistemele de „descărcare" a sistemului aortic superior. Se poate produce o creștere bruscă a presiunii în aorta suprastenotică și deci o creștere violentă a post-sarcinii ventriculului stîng, care se poate dilata acut, poate deveni ineficient sau chiar intra în fibrilație. Acest fenomen se petrece în special la bolnavii cu circulație colaterală puțin dezvoltată. În momentul declampării se produce o variație bruscă de regim presional în aortă, care induce o modificare acută de regim contractil al miocardului stîng (de la volum și tensiune mare la volum și tensiune mai mică) și, poate cel mai important lucru, o scădere bruscă a irigației coronariene prin decomprimarea sistemului aortic superior. Datorită acestor fapte, în momentele clampării și declampării aortei pot apărea deprimări grave ale funcției miocardice, care îmbracă aspectul de edem pulmonar acut, insuficiență miocardică (reducerea ejecției ventriculare cu hipotensiune marcată) sau chiar fibrilație ventriculară.

Pentru prevenirea acestor fenomene se iau unele măsuri în special la bolnavii cu miocardul serios afectat:

1. În momentul clampării aortei se administrează Arfonad (Trimethaphan-camphorsulfonat), substanță puternic hipotensoare, în dozele necesare obținerii efectului hipotensor (perfuzie 500 mg la 1 litru, ajustîndu-se ritmul de administrare); încetarea administrării face să dispară efectul hipotensor (înainte de declamparea aortei).

2. Clamparea și declamparea aortei se fac blînd și progresiv;

3. Dacă se face anestezie cu fluothan-oxigen, controlul tensiunii arteriale se face prin variația concentrației de anestezic în amestec;

4. În cazurile în care se prevede un risc miocardic mare, se recurge la circulație extracorporeală parțială (by-pass stîng), fără oxigenator, ca modalitate de asistare circulatorie. În scopul degajării ventriculului stîng, o parte din sîngele din atriul stîng este preluată de circuitul extracorporeal și, cu ajutorul unei pompe, este reinjectată în artera femurală. Sistemul aortic superior este irigat pe cale normală, iar sistemul aortic inferior (măduva spinării, splanhne) este irigat pe cale retrogradă femoroaortică. Asistarea circulatorie este o metodă de excepție, rezervată numai cazurilor de coarctație cu afectare miocardică extremă. Ea devine obligatorie în caz de anevrisme aortice cu efect obstructiv, în care nu există circulație colaterală și clamparea aortei este periculoasă.

4. *Complicațiile bolii.* Apariția complicațiilor coarctației de aortă impune și grăbește efectuarea intervenției. Insuficiența ventriculară stîngă de tipul edemului pulmonar acut obligă la intervenție chirurgicală în 1—2 săptămîni de la producerea ei.

După accidentele vasculare cerebrale, hemoragice în toate cazurile, trebuie așteptat un interval de 6—8 săptămîni pînă la cicatrizarea și consolidarea leziunii. Altfel, pe vase fragile evenimentele intra- și postoperatorii pot duce la extinderea leziunii.

Probleme deosebite de indicație și tehnică chirurgicală creează și complicațiile ca: anevrismele „micotice" arteriale (de artere intercostale), dezvoltarea de anevrisme aortice sau fenomene de disecție aortică. Acestea impun intervenția de necesitate. Bineînțeles, în cazul infecțiilor de perete arterial, prin toate mijloacele posibile trebuie mai întîi să se vindece procesul infecțios.

5. *Leziuni asociate.* Acestea joacă un rol important în soluționarea chirurgicală a bolnavilor. În cazul asocierii unei leziuni intracardiace se rezolvă într-un prim timp coarctația de aortă și apoi leziunea cardiacă, în

Scanned with OKEN Scanner

afară de stenoza mitrală care poate fi operată în aceeaşi şedinţă. *Leziunile de vase mari intratoracice* abordabile prin toracotomie stîngă (canalul arterial permeabil) se corectează în acelaşi moment operator; în ce priveşte canalul arterial, poziţia lui anatomică impune suprimarea lui odată cu rezolvarea coarctaţiei istmice.

Leziunile vasculare abdominale, cu şi fără *malformaţii sau leziuni de arteră renală*, nu se vor rezolva în acelaşi timp cu coarctaţia istmică, ele trebuind să fie observate după normalizarea tensiunii arteriale şi a fluxului sanghin aortic.

Insuficienţa aortică adesea coexistentă, diminuă de cele mai multe ori după corectarea coarctaţiei. Explicaţia este că insuficienţa aortică se datoreşte în multe cazuri unei distensii a rezervorului elastic aortic, prin hipertensiune şi volum sanghin; odată decomprimat acest rezervor, vasele tind să revină la calibru normal. Acest lucru nu se întîmplă însă întotdeauna şi în totalitate întrucît cu trecerea anilor peretele arterial şi inelul aortic îşi pierd din elasticitate sau chiar, în unele cazuri, tunica medie este anormală primitiv, constituţional. Bineînţeles există şi insuficienţe aortice organice (congenitale sau dobîndite), la care nu este de aşteptat o ameliorare semnificativă după corecţia coarctaţiei. Înlocuirea aparatului valvular aortic rămîne soluţia chirurgicală de practicat ulterior, în cazurile în care după restabilirea unui flux aortic normal persista o regurgitare signoidiană aortică importantă.

Motivele pentru care nu se operează în aceeaşi şedinţă coarctaţia de aortă şi leziunile intracardiace sînt următoarele:

a) Multe boli intracardiace îşi modifică trăsăturile şi efectele hemodinamice după normalizarea fluxului aortic şi a tensiunii arteriale, astfel că indicaţia lor operatorie trebuie reevaluată (cateterism cardiac după operarea coarctaţiei);

b) Întrucît toate bolile intracardiace, în afară de stenoza mitrală, trebuie operate pe cord deschis în circulaţie extracorporeală, aceasta nu se poate practica decît cu o aortă normal permeabilă, ceea ce presupune rezolvarea mai întîi a coarctaţiei de aortă. Ar urma apoi să se treacă la corecţia leziunii cardiace, deci la efectuarea circulaţiei extracorporeale, ceea ce presupune heparinare şi deci pericol mare de sîngerare intra şi postoperator. În Clinica chirurgicală Fundeni, o singură dată s-a operat în aceeaşi şedinţă un bolnav cu coarctaţie de aortă şi stenoză aortică subvalvulară. Complicaţiile hemoragice şi miocardice au fost atît de severe, încît cu mari eforturi s-a reuşit să nu se piardă bolnavul.

6. *Tipul morfologic al leziunii.* Acesta nu determină indicaţia de tratament în sine, ci numai modalitatea de soluţionare chirurgicală a coarctaţiei de aortă, latură care aparţine chirurgului. În unele leziuni complexe şi extracardiace, cu malformaţie întinsă a crosei aortice, situaţia anatomică şi starea funcţională a miocardului şi a circulaţiei pulmonare contraindică intervenţia. (Exemplu: copil de 3 ani cu coarctaţie de aortă, hipoplazie marcată a întregii crose aortice, canal arterial permeabil, defect de sept interventricular, hipertensiune pulmonară severă. Intervenţia chirurgicală a fost contraindicată atît din cauza hipertensiunii pulmonare cît şi din cauza lipsei de soluţie chirurgicală pentru hipoplazie întinsă de aortă).

Pregătirea preoperatorie. Insuficienţa cardiacă se tratează prin repaos şi digitalizare orală. Tratamentul tonicardiac se întrerupe cu 3—5 zile înainte de operaţie pentru a se crea posibilitatea administrării intravenoase în perioada postoperatorie, în caz de nevoie. *Medicaţia antihipertensivă va*

Scanned with OKEN Scanner

fi abandonată cu 10—15 zile înaintea intervenţiei, în cazul reserpinei, cu 4—6 săptămîni înainte. Reserpina reduce cantitatea de catecolamine din terminaţiile nervoase situate la nivelul miocardului şi vaselor. Miocardul ar fi astfel lipsit de stimularea adrenergică strict necesară în stări acute, iar vasele periferice ar fi lipsite de posibilitatea de a-şi creşte tonusul atunci cînd acest lucru este necesar (pierderi sanghine care pot duce la hipotensiune).

Anestezia se face de preferinţă cu fluothan-oxigen (fluothan în concentraţie de 0,5—1,25%), acesta avînd acţiune vasodilatatoare şi fiind uşor maniabil. Cu această anestezie se pot stăpîni, prin variaţia concentraţiei, paroxismele de hipertensiune ce apar în timpul operaţiei. Folosirea fluothanului exclude folosirea drogurilor cu acţiune hipotensoare rapidă şi brutală (arfonad), care ar putea face uneori ca starea circulatorie să nu mai fie controlabilă.

Intervenţia chirurgicală

Soluţia chirurgicală tinde să restabilească circulaţia normală în lumenul aortic, scăzînd astfel tensiunea arterială în sistemul aortic superior şi decomprimînd acest sector arterial. Pentru corecţia propriu-zisă a leziunii există numeroase procedee tehnice (fig. 1), idealul fiind rezecţia zonei stenozate şi restabilirea fluxului aortic prin sutură cap la cap a celor două segmente. Acest procedeu este aplicabil la majoritatea bolnavilor (Linder 76%; Clinica Fundeni 78%) (11).

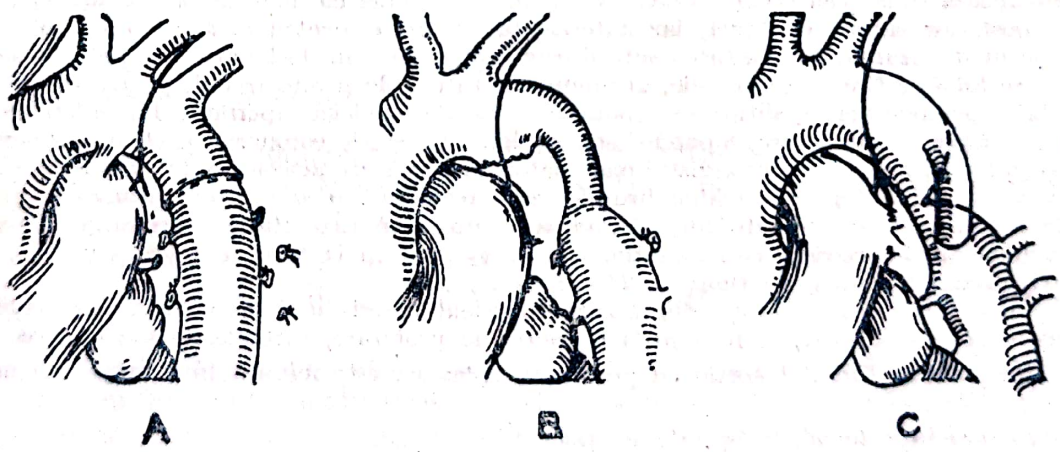


Fig. 1. Procedee operatorii în coarctaţia aortei: A. anastomoză tip Crafoord; B. Anastomoză subclavio-aortică tip Clagett; C. anastomoză tip Blalock-Pack. *(după Hortolomei N. şi col., 1957).*

În funcţie de tipul de leziune, de întinderea ei, de starea peretelui aortic, de vîrsta bolnavului şi de dezvoltarea circulaţiei colaterale, s-au creat mai multe procedee tehnice de restabilirea fluxului aortic (9, 11).

a) Rezecţie-anastomoză
— tip termino-terminal (cap la cap);
— anastomoză prin interpunere de proteză alloplastică sau homografă aortică;

— anastomoză termino-terminală între subclavia stîngă și capătul substenotic al aortei (operația Clagett).

b) Istmoplastii (aortoplastie de tip Vossschulte)
— directă — prin sutură plastică a istmului aortic;
— indirectă — lărgirea zonei stenozate cu „patch" din dacron.

c) By-pass (coarctația rămînînd pe loc)
— pontaj cu proteză alloplastică subclavie-aortă;
— „by-pass" arterial subclavio-aortic tip Blalock-Park.

Abordul care permite un cîmp operator larg este toracotomia antero-latero-posterioară stîngă în spațiul intercostal sau prin patul coastei IV. Se face hemostază minuțioasă cruțîndu-se pe cît posibil vasele colaterale (la acest nivel există o circulație arterială luxuriantă). În zona coarctației se face o disecție întinsă a segmentului supra-și substenotic, ca și a emergenței vaselor din zonă, încărcîndu-se toate arterele importante pe șnururi în vederea unei hemostaze rapide în caz de efracție. Disecția în jurul aortei este mult extinsă dacă se preconizează o rezecție-sutură cap la cap, pentru mobilizarea capetelor aortice care se vor sutura, ceea ce presupune întreruperea a 2—3 perechi de artere intercostale. Acestui moment trebuie să i se acorde atenția maximă, arterele intercostale fiind dilatate, tortuoase, deseori anevrismale și cu peretele subțire și friabil. Acest timp operator poate fi însoțit de hemoragii importante (ruperea unei artere intercostale poate să ducă la o pierdere de peste 1 litru de sînge pînă la efectuarea hemostazei durabile). Pentru o mobilizare mai bună a aortei, canalul sau ligamentul arterial se suprimă prin ligatură sau sutură în cazul canalului cu lumen mare.

În cursul acestor manevre din regiunea istmică, nervul recurent și nervul vag trebuie identificați și menajați.

Segmentul stenozat se excizează după clamparea proximală și distală cu clampe aortice atraumatice. Diametrul aortei proximale dictează de obicei calibrul anastomozei și determină locul de secțiune al segmentului substenotic (multe coarctații sînt situate aproape de emergența subclaviei stîngi). Corecția leziunii se termină cu anastomozarea capetelor aortice; posterior sutură continuă, iar anterior fire separate, pentru ca anastomoza să fie cît mai puțin stenozantă. Etanșeitatea suturii este controlată prin declampare distală. La sutura aortei se folosesc fire nerezorbabile, atraumatice. În caz de perete friabil, pentru ca firele să nu „taie" peretele aortei, suturile și nodurile se fac de bandelete (pernițe) din teflon. Pentru motivele amintite, sîngerare, hipotensiune, scădere de irigație coronariană, clampa superioară se ridică blînd, progresiv, anestezistul-reanimator luînd măsuri în consecință, în special pentru combaterea redistribuției sanghine brutale, care realizează o adevărată „hemoragie în propriile vase". La cîteva minute după declampare se recontrolează etanșeitatea suturii. Toracele se închide după o recontrolare minuțioasă a hemostazei cu lăsarea în torace a unor drenuri pentru drenaj aspirativ pe timp de 24—48 ore.

Întrucît în cca 20—25% din cazuri procedeul descris mai sus nu este practicabil sau nu este cel mai adecvat, se recurge la procedee de protezare, aortoplastie sau by-pass.

Restabilirea fluxului aortic cu proteză alloplastică este folosită în următoarele împrejurări:

a) coarctație lungă, hipoplazie aortică;

b) anevrisme toracice, cu obstrucție parțială a lumenului aortic;

c) cînd capetele aortei nu se pot apropia sau cînd accidental sau de necesitate s-a rezecat o porțiune mai lungă de aortă;

d) în cazul modificărilor importante de perete aortic (aterom, displazii, calcificări, anevrisme intercostale și anevrisme pre și post-stenotice);

e) coarctații abdominale, hipoplazii de crosă sau de segment aortic toraco-abdominal;

f) coarctație recidivată (sutură stenozantă);

g) modificări foarte importante de perete prin vîrstă, care permit o sutură vasculară numai în zone limitate, în aceste cazuri recurgîndu-se la by-pass prin intermediul unei proteze alloplastice. Grație folosirii protezelor plastice De Bakey-Wessolowsky, homografa aortică conservată a ieșit practic din uz. Tehnica operatorie cu folosirea unei proteze este identică cu cea de sutură anastomotică simplă, numai că presupune două suturi, deci două surse de

sîngerare și pericol dublu de infecție sau dezunire. Toleranța protezelor alloplastice este perfectă.

Aortoplastia (istmoplastia) evită rezecția și anastomoza circumferențială, dar nu se aplică decît în stenozele extrem de scurte („diafragmatice"), cu bonturi largi și egale. Sutura tranșelor aortice parțiale se poate face transversal (direct) sau longitudinal, după lărgirea zonei cu un petec plastic aplicat și suturat după rezecția prealabilă a diafragmului stenozant. Operația reușește să creeze un lumen adecvat într-un timp operator scurt, nefiind nevoie de întreruperi ale arterelor intercostale.

Variantele tehnice de tip Blalock-Pack sau Clagett au avantajul folosirii arterei proprii (artera subclavie) într-o anastomoză de tip termino-lateral. Se adoptă în cazurile în care artera subclavie stîngă are un diametru mai mare sau egal cu al aortei și, bineînțeles, atunci cînd este de evitat o operație de rezecție cu sutură cap la cap. Aceste operații își găsesc aplicarea la copii cu o circulație colaterală insuficient dezvoltată care rămîne astfel pe loc, cînd lumenul aortic este încă mic și în creștere, fiind contraindicată folosirea unei proteze al cărei calibru ar deveni insuficient odată cu creșterea. Timpul operator scurt reprezintă un avantaj, obținîndu-se în majoritatea cazurilor normalizarea tensiunii arteriale și egalizarea tensiunilor la membrele superioare și inferioare. Sustragerea arterei subclavii de la irigația membrului superior stîng nu atrenează ischemie și grație circulației colaterale toracice și periscapulare, se poate percepe chiar puls la artera radială stîngă.

Tabelul de mai jos redă procedeele operatorii în corecția coarctației de aortă din cazuistica lui Linder F. (11) și a Spitalului Fundeni București :

	Linder	Fundeni
	300 cazuri	136 cazuri
Rezecție-sutură	76%	70%
Rezecție-proteză	16%	12%
By-pass	3%	—
Clagett	1%	14%
Istmoplastie-Diverse	4%	4%

Tratamentul postoperator. Atunci cînd corecția coarctației a decurs normal, imediat sau în cîteva ore apare puls distal la membrele inferioare. Tensiunea arterială scade la valori aproape de normal sau normale ; de multe ori însă (30% din cazuri) după o scurtă normalizare a tensiunii arteriale, aceasta crește din nou la valori care le pot depăși pe cele preoperatorii.

Se întîlnește foarte frecvent (în peste 50% din cazuri) o tahicardie sinusală cu frecvențe neobișnuit de ridicate, peste 130 și chiar peste 150 la copii. Este vorba în primele ore-zile după operație de o reacție simpatică puternică datorită probabil excitării zonei reflexogene aortice, disecția întinsă a adventicei care cuprinde terminații aferente, avînd valoarea unei secțiuni a nervilor frenatori. Pe de altă parte, scăderea bruscă a presiunii și a distensiei aortei face să scadă impulsurile aferente depresoare din zona reflexogenă cardio-aortică și sino-carotidiană, ceea ce are ca rezultat tahicardia și creșterea tensiunii arteriale (12, 13).

În evoluția postoperatorie normală a coarctației de aortă, tahicardia și hipertensiunea arterială pot reclama o terapeutică specială constînd într-o combinație de propranolol-guanetidină (doze în funcție de vîrstă, greutate corporală și de efectul obținut). Dacă bolnavul este în imposibilitate de a lua per os această medicație, propranolul se administrează intravenos,

Scanned with OKEN Scanner

asociat cu clonidină. Combaterea hipertensiunii evită suprasolicitările mecanice la nivelul suturilor și ligaturilor arteriale, diminuînd riscul hemoragiilor.

Complicații postoperatorii

1. *Hemoragia* este o complicație de temut în chirurgia coarctației de aortă, dat fiind faptul că aceasta implică o sutură pe cea mai mare arteră din corp. Nu toate hemoragiile provin din sutura aortică; sursa se poate afla într-o arteră intercostală sau chiar într-un vas mai mic parietal, de pe care a „sărit" ligatura sau care este circulat sub presiune mare în perioada postoperatorie. Complicațiile hemoragice cu sursă într-un vas mare sau aortă se întîlnesc mai frecvent la bolnavii trecuți de 20—25 ani, cu modificări ale peretelui aortic, la care condițiile de suturare au fost precare.

În urmărirea clinică este necesar controlul permanent al cavității pleurale stîngi și al mediastinului. Dacă drenajul aspirativ pleural, instituit pentru primele 24—48 ore furnizează o cantitate mare de sînge (maximum 750/ml/m²/24 ore) și ritmul de drenaj crește în loc să scadă, în absența unei tulburări de coagulabilitate sanghină trebuie reintervenit pentru controlul și refacerea hemostazei sau reetanșeizarea suturii aortice.

După suprimarea drenajului se urmărește permanent cavitatea toracică stîngă în vederea decelării unui revărsat sanghin și se controlează radiologic zilnic imaginea toracică, pentru a se surprinde formarea unui hematom mediastinal paraaortic. Progresiunea indicilor de sîngerare intratoracică impune reintervenția hemostatică.

2. *Insuficiența cardiacă* este mai rar întîlnită și se poate controla prin normalizarea tensiunii arteriale, tratament tonicardiac, diuretic, antiaritmic etc.

3. *Mielita ischemică cu paraplegie* este o complicație rară, datorită ischemiei medulare produsă în timpul clampării aortei. Ea se întîlnește după intervenții cu clampări îndelungate, la bolnavi cu circulație colaterală nedezvoltată în special pe sistemul mamar intern și periscapular, la bolnavii cu perete aortic alterat care necesită rezecție aortică întinsă și interval operator lung.

4. *Insuficiența renală acută* poate apărea în urma clampajului prelungit (pentru rinichi nu există practic posibilități de irigație colaterală), după accidente hemoragice grave cu hipotensiune prelungită, după perfuzare de cantități mari de sînge pentru înlocuirea pierderilor. De obicei această insuficiență renală este reversibilă, vindecabilă fără sechele.

5. *Sindromul de arteră mezenterică* (Sindromul post-coarctectomie) este caracterizat prin dureri abdominale cu ischemie sau/și necroză a intestinului (3, 9, 11). În afară de această formă gravă, există și forme clinice ușoare sau medii ale acestui sindrom, manifestate în special prin dureri abdominale — așa-numitul „painful syndrome". Forma medie are manifestări mai zgomotoase, putînd să simuleze un abdomen acut, dar nu produce niciodată leziuni necrotice intestinale. Deseori bolnavii cu asemenea forme ajung la laparotomie. Sindromul se datorește unei „arterite" a teritoriului mezenteric produsă prin pletora sanghină cu presiune crescută în acest sector

Scanned with OKEN Scanner

după refacerea fluxului aortic. Hipertensiunea arterială joacă un rol important întrucît sindromul se întîlneşte mai frecvent la cazurile cu reacţie hipertensivă importantă. Bolnavul trebuie tratat prompt şi eficace cu droguri antihipertensive şi vasodilatatoare de la primele semne abdominale. Altfel se ajunge la leziuni intestinale care pot necesita intervenţie chirurgicală şi rezecţii intestinale. În cazuistica noastră această complicaţie a fost întîlnită la 11 cazuri, unul dintre bolnavi fiind chiar laparatomizat. Cavitatea peritoneală conţine o cantitate mică de revărsat sero-hematic.

6. *Complicaţiile toraco-pulmonare* sînt comune tuturor intervenţiilor pe cord şi vase mari (pleurezie, pneumotorax, atelectazii, infecţii pulmonare etc.). Ele pot duce la insuficienţă respiratorie gravă, responsabilă uneori de deces (bronhopneumonie, hipoxemie, tulburări metabolice).

7. *Infecţia suturii* este cea mai gravă complicaţie a chirurgiei coarctaţiei de aortă. Tabloul clinic este acela al unei septicemii asociate de cele mai multe ori cu o sîngerare intratoracică (hemotorax sau hematom mediastinal stîng). Diagnosticul se pune pe baza nefritei de tip endocarditic cu leucocitoză; starea septică este confirmată de hemocultura pozitivă. Rareori tratamentul antibiotic poate jugula infecţia; evoluţia duce de cele mai multe ori la moarte fulgerătoare prin dezunirea totală a suturii aortice. Infecţiile severe apar în primele 10 zile, dar cel mai frecvent dezunirile de cauză septică se produc în a I-a şi a II-a săptămînă postoperator (infecţii mitigate de tratamentul antibiotic). În extrem de rare cazuri hemoragia a fost surprinsă în primele momente; pentru salvarea vieţii bolnavului s-a practicat ligatura totală de aortă (!) deasupra suturii şi dedesubtul ei.

Pentru preîntîmpinarea infecţiei se obişnuieşte să se facă profilaxie prin administrarea timp de 7—10 zile a unei combinaţii antibiotice bactericide al cărui spectru acoperă atît stafilococul, cît şi germenii Gram negativi (de ex. oxacilină + kananicină sau oxacilină + gentamicină). Tratamentul antibiotic începe odată cu deschiderea lumenului aortic.

Rezultatele tratamentului chirurgical sînt: normalizarea tensiunii arteriale în 75% din cazuri şi scăderea ei la cifre apropiate de normal în restul cazurilor. Bolnavii cu hipertensiune reziduală sînt în special cei trecuţi de 15 ani, cu dilatare importantă a trunchiurilor arteriale.

În Clinica chirurgicală Fundeni, pe ultimele 75 cazuri mortalitatea a fost de 6%. În general statisticile diverselor centre de chirurgie cardiovasculare se situează în jurul acestei cifre. Mortalitatea este mai mare la grupele de vîrstă foarte mici, unde intervenţia se practică de necesitate, la bolnavii cu miocardul serios afectat, la cei cu leziuni asociate şi de asemenea la bolnavii peste 25 ani.

Moartea se datoreşte hemoragiilor şi infecţiilor în 1/3 din cazuri; în rest, insuficienţei cardiace, opririi cardiace şi insuficienţei respiratorii determinate de complicaţiile toraco-pulmonare. În statistica lui Linder (1971), pe 300 cazuri (11), s-a notat o mortalitate de 5% (15 cazuri):

copii sub 2 ani, cu leziuni cardiace asociate	5
insuficienţă cardiacă	6
dezunirea suturii	4

morți tardive (peste 4 săptămîni prin infecție și dezunirea suturii 4

Cifrele de mortalitate se pot ameliora prin practicarea intervențiilor înainte de vîrsta de 20 ani, prin măsuri de protecție a miocardului, prin prevenirea și tratarea infecțiilor și prin perfecționarea tehnicii chirurgicale.

În ceea ce privește *hipertensiunea reziduală*, aceasta se datorează în unele cazuri remanenței unui obstacol aortic. La bolnavii operați de necesitate în copilărie, aortografia de control efectuată la vîrsta adultă arată un oarecare grad de stenoză a aortei la locul fostei leziuni. Alteori hipertensiunea arterială restantă se datorește unor cauze necunoscute și discutate. Această hipertensiune poate necesita tratament hipotensor de lungă durată, fiind bine influențată de acest tratament.

Efectul intervenției asupra tensiunii arteriale la două loturi comparative de cîte 100 bolnavi, arată:

	Linder (1971)	Fundeni (1974)
Normalizare	72	75
Ameliorare	21	15
Nemodificat	3	4
Decese	4	6

Relatăm 4 cazuri de coarctație de aortă, reprezentînd forme clinice sau evoluții particulare:

Cazul I. Bolnav H. M., 14 ani, internat în clinică în 1963. Diagnostic: stenoză subaortică diafragmatică; coarctație de aortă; afectare importantă a miocardului stîng.

Operație: rezecție-anastomoză cap la cap prin toracotomie stîngă.

După rezolvarea coarctației s-a trecut în aceeași ședință operatorie la corecția leziunii intracardiace sub circulație extracorporeală. Ambele leziuni au fost bine corectate; calibrul aortic a devenit satisfăcător iar gradientul de presiune intraventricular a dispărut.

După închiderea toracelui s-a constatat o insuficientă oxigenare a sîngelui arterial și lipsa de ventilație a plămînului stîng; hipoxemia progresivă a dus la o gravă deficiență miocardică, aproape de oprire cardiacă. Explicația: circulația extracorporeală, desfășurîndu-se sub heparină n-a permis etanșeizarea suturii aortice și consolidarea hemostazei chirurgicale; în consecință s-a produs un revărsat sanghin masiv în cavitatea pleurală stîngă, care a imobilizat plămînul ducînd la hipoxemie, cu deteriorare gravă cardiocirculatorie. Evacuarea sîngelui și chiagurilor din cavitatea pleurală stîngă a dus la restabilirea funcției circulatorii și respiratorii după înlocuirea sîngelui pierdut.

În următoarele 48 ore s-a instalat un sindrom de debit cardiac scăzut care a fost rezolvat printr-o terapie susținută cu vasodilatatoare, tonicardiace etc. Ulterior se instalează o insuficiență renală acută ce a necesitat dializă extrarenală în a 5-a zi. În zilele următoare funcția renală este restabilită dar bolnavul face accese hipertensive pînă la 240 mmHg (Mx) cu edeme pulmonare acute. Se rezolvă și aceste evenimente prin tratamentul corespunzător, după care bolnavul prezintă o insuficiență cardiacă congestivă, care sub tratament se ameliorează treptat și dispare.

La 40 zile după operație tensiunea arterială este normală, iar funcția cardiacă și renală sînt restabilite. Văzut periodic la control, pînă la 10 ani după operație, starea sănătății este perfectă, fiind capabil să-și exercite profesiunea.

Din relatarea acestui caz reiese evoluția mai severă a coarctațiilor de aortă însoțite de leziuni intracardiace precum și riscul mare de sîngerare atunci cînd se practică o intervenție sub circulație extracorporeală după o sutură aortică. În cazul H.M. au fost rațiuni speciale pentru rezolvarea

Scanned with OKEN Scanner

într-un singur timp a ambelor leziuni (dublul obstacol la ejecţia ventriculară stîngă cu miocard sever alterat).

Cazul II. A. C., de 6 ani, internat în clinică în 1974. Diagnostic: coarctaţie de aortă; defect septal interventricular.

Se practică rezecţia coarctaţiei cu anastomoză cap la cap. Evoluţia postoperatorie a fost normală tensiunea arterială scăzînd la valori normale. După 8 săptămîni, în circulaţie extracorporeală, s-a făcut sutura defectului interventricular. Evoluţia a fost normală. Revăzută la control nu mai prezintă nici o anomalie hemodinamică.

Acest caz ilustrează conduita obişnuită de corecţie, mai întîi a coarctaţiei şi ulterior a leziunii intracardiace.

Cazul III. I. C., 19 ani, internat în clinică în 1966. Diagnostic: coarctaţie de aortă istmică. Operaţia a decurs normal (rezecţie-anastomoză cap la cap). Administrare de penicilină 4 milioane u. i. zilnic, timp de 10 zile. Evoluţie perfectă: tensiunea arterială a scăzut la valori normale, bolnavul fiind afebril timp de 3 săptămîni. În a 21-a zi, cînd părăsea spitalul a murit fulgerător, printr-o hemoragie cataclismică. La examenul necroptic s-a constatat dezunirea suturii aortice prin proces septic (mascat de antibiotice).

Cazul ilustrează posibilitatea existenţei infecţiei aortice nemanifeste şi dezunirea tardivă a suturii.

Cazul IV. B. N., 21 ani, internat în 1974 cu diagnosticul de coarctaţie de aortă. Operat: rezecţie-anastomoză cap la cap în condiţii tehnice normale. S-a practicat obişnuitul tratament antibiotic. Din a 4-a zi postoperator se constată semne de sîngerare intratoracică moderată. Puncţia pleurală extrage sînge. Se reintervine, găsindu-se sutura aortică etanşă, sîngerarea este produsă de un vas colateral. Se face hemostaza şi se continuă antibioterapia. După o săptămînă reapar semne clinice şi radiologice de sîngerare, însoţite de febră. Imaginea radiologică a arătat o colecţie latero-toracică; s-a făcut drenaj pleural aspirativ. A urmat o perioadă de acalmie pentru ca în a 20-a zi să apară o sîngerare fulgerătoare, pe fostul orificiu al tubului de dren izbucnind cu presiune sînge oxigenat. Moartea a survenit în cîteva minute, înainte de a se putea face o intervenţie hemostatică eficace. La necropsie: proces septic la nivelul suturii aortice cu dezunire treptată a tranşei aortice şi formarea unui fals anevrism la distanţă de sursa aortică. (Asemenea cazuri, excepţional de rar, pot supravieţui).

Acest caz ilustrează odată mai mult, strînsa relaţie dintre hemoragie şi infecţie, în special după trecerea perioadei chirurgicale precoce (defecte de hemostază).

Tratamentul chirurgical al unor forme de hipertensiune arterială sistolică.

Fistula arterio-venoasă (FAV) produce alterări hemodinamice cu atît mai mari cu cît este mai aproape de inimă şi cu cît volumul de şunt este mai mare. Fie că e vorba de o fistulă arterio-venoasă congenitală, fie de una dobîndită, tratamentul chirurgical este obligatoriu şi constă în suprimarea fistulei şi refacerea separată a peretelui arterial şi venos. Existenţa între cele două vase a unui fals anevrism (hematom cu pereţi adventiciali şi cu cavitate, prezent mai ales în FAV post-traumatice) impune extirparea prealabilă a acestuia. În cazul fistulelor arterio-venoase multiple, cu aspect pseudo-tumoral, cavernos, se recurge după arteriografie, la ligaturi arteriale unice sau multiple. De obicei FAV congenitale nu dau simptome circulatorii importante şi numai în unele cazuri sindrom hiperkinetic, simptomatologia clinică fiind în special legată de topografie, aşa că indicaţia operatorie este relativă (estetică sau funcţională). La fistulele cu şunt mare, suprimarea comunicării reduce debitul cardiac şi tahicardia, scăzînd va-

lorile tensiunii arteriale sistolice. În Clinica Fundeni au fost operate 14 cazuri de FAV mari, cu hipertensiune arterială sistolică; după suprimarea comunicării arterio-venoase valoarea tensiunii arteriale sistolice s-a normalizat în 13 cazuri.

Blocul atrio-ventricular complet (BAVC) permanent este însoțit de hipertensiune arterială sistolică în 75% din cazuri; 10% prezintă și hipertensiune diastolică (bloc produs pe fond de hipertensiune preexistentă), iar 15% din bolnavi sînt normotensivi (14). Tratamentul de elecție este stimularea electrică artificială prin pacemaker implantat (sincron, asincron cu frecvență fixă sau „demand"). Implantarea generatorului de stimuli se poate face în poziție abdominală sau toracică. În Clinica Fundeni s-au efectuat 107 implantări de pacemaker, la imensa majoritate folosindu-se stimularea endocavitară prin electrod-cateter introdus pe cale venoasă pînă în ventriculul drept.

Întrucît aproape toți bolnavii purători de BAVC sînt în vîrstă (în cazuistica noastră numai 5 sub 40 ani) și prezintă procese de ateroscleroză uneori avansată, după inducerea ritmului artificial prin pacemaker, se constată în 50% din cazuri persistența unei hipertensiuni arteriale sistolice, dar de nivel mai scăzut. La bolnavii cu hipertensiune arterială preexistentă blocului, după stimularea electrică permanentă valorile tensionale nu se normalizează. Acești bolnavi vor fi tratați în continuare cu droguri antihipertensive, neexistînd contraindicații ale medicației respective la bolnavii stimulați cronic.

Canalul arterial permeabil produce uneori hipertensiune sistolică cu valori cu atît mai ridicate cu cît debitul șuntului stînga-dreapta este mai mare, fără a depăși totuși 150—160 mmHg. Indicația de intervenție chirurgicală este fermă, corecția efectuîndu-se între 5—15 ani (optimum), dar și înainte de 5 ani dacă există pericolul instalării hipertensiunii pulmonare, precum și după 15 ani dacă pînă la această vîrstă bolnavul n-a fost operat.

Mult mai importantă decît hipertensiunea sistolică din circulația sistemică este hipertensiunea pulmonară care însoțește sau complică canalul arterial, chiar la vîrste mici. Hipertensiunea majoră, de rezistență, cu șunt inversat reprezintă o contraindicație operatorie.

În cazurile obișnuite operația constă în suprimarea comunicării dintre aortă și artera pulmonară prin tripla ligaturare a canalului cu fire nerezorbabile sau prin secționarea lui și refacerea peretelui aortic și pulmonar prin sutură. Acest din urmă procedeu este o intervenție mai complicată și se practică din ce în ce mai rar, avîndu-se în vedere simplitatea primei tehnici.

La cele peste 250 cazuri de canal arterial operate în Clinica chirurgicală Fundeni nu s-au întîlnit hipertensiuni sistolice exagerate (peste 160 mmHg), în consecință nici cura chirurgicală nu a dus la scăderi ale acestei tensiuni cu mai mult de 20—30 mmHg.

Fistula aorto-pulmonară creează aceeași tulburare hemodinamică, dar din punct de vedere embriogenetic nu este un defect de involuție a arcurilor branhiale ci un defect de sept interaorto-pulmonar (septul bulbului arterial). Volumul de sînge care se șuntează din aortă în pulmonară este mult mai mare decît în cazul canalului arterial, volumul sistolic al ventriculului stîng

și presiunea sistolică vor fi deci corespunzător mai mari. Tratamentul chirurgical (închiderea defectului aorto-pulmonar este o operație dificilă care se face numai sub circulație extracorporeală.

Insuficiența aortică. În corecția insuficienței aortice nu se are în vedere tensiunea arterială sistolică; criteriile de operabilitate în această boală țin de suferința clinică și de datele care mărturisesc o interesare miocardică apreciabilă. În stadiile precoce, în care este bine să se opereze bolnavul, criteriul cel mai important este volumul regurgitației (determinat prin cinemaangiocardiografie cu injectarea contrastului în aorta ascendentă.

Operația constă în înlocuirea aparatului sigmoidian bolnav cu o proteză mecanică artificială sau cu o homografă. Intervenția se face în circulație extracorporeală și impune perfuzie coronariană separată, pentru a evita consecințele unei ischemii miocardice prelungite (în cursul perfuziei artificiale totale coronarele nu sînt irigate din cauza clampării aortei).

În clinici cu mare experiență în chirurgia valvulară mortalitatea imediată și precoce a scăzut sub 10%.

Tratamentul chirurgical al hipertensiunii arteriale renovasculare.

Sînt rare domeniile de patologie în care să se fi inițiat în ultima vreme atît de multe metode de diagnostic și teste ca în hipertensiunea renovasculară. Unele dintre ele sînt teste de diagnostic, altele se practică pentru a dovedi relația de cauzalitate între leziunea deja evidențiată și hipertensiunea arterială și cu toate că acestea sînt destul de elocvente, după cum s-a văzut în capitolele anterioare, logica cere pînă la urmă ca hipertensiunea renovasculară să fie supusă și ultimului test: îndepărtarea condiției ischemiante să ducă la normalizarea tensiunii arteriale. Este sigur că dacă n-ar fi existat soluția chirurgicală, nu s-ar fi efectuat această multitudine de teste, care nu fac altceva decît să călăuzească drumul spre indicația chirurgicală și spre actul operator (1).

Etapele diagnosticului au fost expuse în alt capitol, *piesa crucială de diagnostic fiind aortografia.* Ea pune în evidență leziunea ischemiantă de arteră renală. Mai departe trebuie luată hotărîrea de a opera sau a nu opera.

Nu intră în indicațiile chirurgicale:

1. *Bolnavii cu scădere globală a funcției renale.* Un singur rinichi sănătos permite o funcție renală normală. Scăderea cu 20% a funcției renale globale denotă o atingere a rinichiului contralateral (7), care impune teste suplimentare. Scăderea clearance-ului de creatinină sub 60% și a clearance-ului maximal de uree sub 30 ml pe minut contraindică intervenția.
2. *Boala vasculară cerebrală severă*;
3. *Cardiopatia ischemică*;

Ambele, efecte ale aterosclerozei, se pot agrava în cursul intervenției în cazul unor eventuale scăderi tensionale, generînd complicații care pun viața în pericol.

4. *Stenozele multiple* cu soluție chirurgicală dificilă, interesînd ambele artere renale, sau la care starea rinichiului opus nu permite nefrectomia.

Pentru bolnavii candidați la intervenție se pun mai multe probleme de care depinde indicația chirurgicală: a) dovedirea efectului ischemiant

Scanned with OKEN Scanner

și hipertensivant al leziunii vasculare renale (în cazurile cînd relația cauzală nu este clară); b) starea funcțională a rinichiului ischemic; c) starea rinichiului contralateral. În rezolvarea acestor probleme își găsesc utilitatea: dozarea reninei în sîngele venelor renale, cercetarea urinilor separate, biopsia renală etc.

La bolnavii tineri de cele mai multe ori dovada efectului ischemiant nu este necesară; la bolnavii mai în vîrstă, cu procese de ateroscleroză, cu un trecut renal, sau în prezența unor afecțiuni malformative care pot fi generatoare de hipertensiune este necesar să se stabilească relația de cauzalitate utilizîndu-se testele descrise într-un capitol anterior.

Există situații mai complicate în care pe fondul unei hipertensiuni arteriale esențiale sau al unei hipertensiuni benigne arteriosclerotice survine un factor renovascular (stenoză renală arterială prin proces aterosclerotic) care agravează boala și care poate fi pus în evidență prin aortografie. Restabilirea fluxului sanghin renal în asemenea condiții poate avea efect favorabil asupra evoluției bolii.

Starea rinichiului ischemic interesează întrucît în caz de alterare importantă a funcției lui (prin procese vasculare difuze, boală parenchimatoasă), se va face nefrectomie de la început fără să se mai tenteze o revascularizare renală.

Starea funcțională a rinichiului opus determină în mare măsură atitudinea chirurgicală, pronosticul operator și evoluția bolii. Un rinichi contralateral cu funcție deficitară obligă la o soluție conservatoare cu orice preț pentru rinichiul ischemic. Uneori după corecția obstrucției arteriale pe un rinichi normal funcțional se impune extirparea rinichiului contralateral care poate întreține mai departe hipertensiunea. În fine, în leziuni bilaterale este obligatoriu să se cunoască efectul ischemic și funcția fiecărui rinichi în parte.

Studiul celor doi rinichi în vederea intervenției chirurgicale trebuie să țină seama de faptul că *orice tentativă de restabilire de flux arterial renal se poate termina cu o nefrectomie (primitivă sau secundară).*

Pregătirea preoperatorie. Tratamentul antihipertensiv va fi întrerupt cu cîteva zile—săptămîni înaintea intervenției. Bolnavul trebuie adus la constante humorale pe cît mai apropiate de normal, va fi bine hidratat și fără infecție urinară (dacă este posibil). Se folosește anestezia generală prin intubație oro-traheală, adoptîndu-se conduita corespunzătoare terenului hihipertensiv. În timpul intervenției se vor înlocui cu exactitate și prompt pierderile sanghine, se vor administra coronarodilatatoare intravenos (persantin, intensain) și se va urmări continuu electrocardiograma. Se evită cu orice preț hipotensiunea și hipovolemia.

După operație se măsoară riguros diureza și zilnic se controlează ureea, creatinina, electroliții sanghini și substanțele fixe urinare. Se va trata hipertensiunea arterială uneori prezentă în primele zile după operație pentru a nu supune unor tensiuni exagerate suturile vasculare. După ce a trecut pericolul sîngerării chirurgicale se vor administra anticoagulante (heparina 300—500 mg pe zi timp de o săptămînă, apoi trombostop sau alt anticoagulant de tip cumarinic, menținîndu-se protrombina sanghină între 15%

Scanned with OKEN Scanner

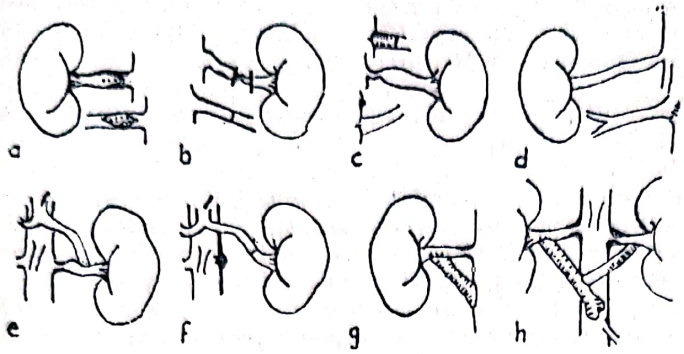


Fig. 2. Procedee de revascularizare utilizate în tratamentul chirurgical al hipertensiunii renovasculare: a. dezobstrucție directă și plastie de recalibrare cu „patch" venos sau alloplastic; b. rezecția stenozei și anastomoză terminoterminală; c. reimplantarea arterei renale în aortă, direct sau prin intermediul unei proteze; d. plastie directă a unei stenoze proximale, cu lărgirea orificiului de anastomoză printr-o incizie longitudinală; e. anastomoză splenorenală terminolaterală; f. anastomoză splenorenală terminoterminală; g. „by-pass" cu proteză alloplastică; „by-pass" dublu în stenoză bilaterală. *(după Heberer G., Eigler F.W., 1969)*

și 30%. În caz de nefrectomie, bineînțeles, unele din aceste măsuri nu mai sînt necesare, dar atenția trebuie să se concentreze mai mult asupra insuficienței renale. Acuratețea actului chirurgical și măsurile de supraveghere și reanimare intra și postoperatorii trebuie să atingă un grad maxim cînd este vorba de o intervenție de revascularizare la un bolnav cu un singur rinichi (chirurgical).

Soluții chirurgicale (fig. 2). Indiferent de procedeul chirurgical ales, două principii stau la baza intervențiilor:

— corecția trebuie să fie completă și totală; pentru normalizarea tensiunii arteriale intervenția trebuie să redea rinichiului un debit sanghin normal, cu flux pulsatil;

— corecția trebuie să fie perfectă din punct de vedere vascular, ținînd cont de întinderea leziunii, de patul arterial receptor și în unele cazuri de multilocalizarea afecțiunii aterosclerotice.

Pe o statistică de 800 procedeuri reconstructive pe artera renală (Morris și De Bakey) (6), s-a arătat că 1/3 din bolnavi au avut nevoie de reparație renală bilaterală, iar o altă treime de corecția concomitentă a altor leziuni vasculare în teritoriul abdominal (anevrism aortic, boală obstructivă aorto-iliacă).

Calea de abord este aleasă în funcție de întinderea leziunii renale sau de leziunile asociate amintite; laparatomia mediană (calea cea mai utilizată), toraco-freno-laparatomia stîngă, lombotomia transversală sau oblică (cu sau fără rezecție de coaste XI și XII) sau calea transdiafragmatică prin toracotomie stîngă.

În cazul laparatomiei mediane (cale transperitoneală), utilizată la peste 60% din cazuri prin deschiderea peritoneului posterior, secțiunea ligamentului lui Treitz și reclinarea duodenului spre dreapta se pun foarte bine în evidență aorta și emergențele celor două arterei renale. Pentru vizualizarea aortei deasupra arterei renale, este necesară îndepărtarea venei renale stîngi, fiind uneori obligatorie extirparea parțială a ganglionului celiac. Incizia peritoneului posterior se poate prelungi spre cadrul colic, pentru a expune mai bine porțiunea distală a arterelor renale și ramurile de diviziune. Abordul arterelor renale pe această cale presupune o grijă deosebită pentru ramurile venoase care sînt situate anterior față de artere. După punerea în evidență a celor două artere renale și după inventarierea vizuală și palpatorie a leziunilor arteriale obstructive aorto-renale, se adoptă decizia finală asupra soluției chirurgicale de revascularizare în funcție de natura, localizarea și întinderea leziunilor. O ultimă confirmare a procesului de stenoză la nivelul arterei renale se obține prin măsurarea fluxului sanghin al arterei renale (debitmetrie electromagnetică) și prin măsurarea gradientului de presiune în amonte și aval de stenoză (semnificativ peste 10 mmHg) (7). Aceleași procedee de control se vor efectua și după restabilirea fluxului. Pentru evitarea efectelor ischemice asupra rinichiului atunci cînd artera este complet ocluzată prin clampare, unii autori reco-

mandă hipotermia locală (7) sau tehnica şuntului temporar (ca în chirurgia arterei carotide). Înainte de a se trece la clamparea arterei renale se recomandă să se injecteze 30 mg heparină în artera renală pentru prevenirea trombozei extensive în ramurile mici.

Cu diverse variante tehnice, procedeele de revascularizare renală sînt de două feluri: dezobstrucţia şi by-pass-ul.

Variantele de dezobstrucţie. Endaterectomia sau trombarterectomia cu ridicarea blocului lezional arterial se execută printr-o arteriotomie longitudinală atunci cînd stenoza este localizată numai proximal, pe o distanţă foarte scurtă şi cînd este asociată cu o dilataţie poststenotică importantă. Acest tip de dezobstrucţie poate fi folosit izolat sau în asociaţie cu alte procedee de reconstrucţie vasculară: petecul de lărgire sau/şi by-pass-ul aorto-renal. Dacă placa de aterom stenozantă se întinde si pe aortă, arteriotomia se poate prelungi pînă la acest nivel sub protecţia unei clampări laterale a aortei. Endarterectomia trebuie să fie executată pe cel mai propriu plan de clivaj, pentru a nu lăsa în segmentul distal dezobstrucţiei, fragmente de intimă decolate, aşa-numite „flap-uri" care să ducă ulterior la disecţia intimei, urmată de obstrucţie şi tromboză secundară. Dacă lumenul se îngustează prin executarea unei suturi simple, se recurge la „patch-ul" de lărgire din venă autologă sau din material alloplastic. Simpla endarterectomie este recomandată de Morris şi De Bakey şi pentru multiplele stenoze ostiale, la cazurile cu duplicaţie vasculară bilaterală, abordul de data aceasta fiind prin aortotomie.

Angioplastia cu „patch completează de obicei o endarterectomie; poate fi însă folosită şi izolat atunci cînd se întîlneşte un grad redus de stenoză produsă de o hiperplazie fibromusculară pe un segment scurt, fiind mai rar folosită în stenoze întinse. Se pare că nu există diferenţe semnificative între rezultatele folosirii „patch"-urilor de dacron şi a celor de venă autologă. Indicaţia majoră a „patch-ului" angioplastic rămîne completarea unei endarterectomii în special cînd aceasta s-a executat pe o arteră cu calibru mic. Statistic aproape 25% din operaţiile reconstructive de arteră renală beneficiază de „patch" angioplastic de lărgire.

Revascularizare cu by-pass reprezintă la ora actuală cca 50% din procedeele revascularizare renală. Între segmentul aortic cel mai apropiat, cu perete sănătos, de preferat în amonte de originea arterei renale şi segmentul din aval de obstrucţie al arterei renale se inseră o punte vasculară din material venos autolog (venă safenă internă recoltată în prealabil) sau din material alloplastic (proteză vasculară), cu diametrul între 6 şi 8 mm. Cu acest procedeu se evită perioada de ischemie renală datorită clampării, timpul strict ischemic limitîndu-se la 10—15 minute necesare suturii distale, la nivelul arterei renale (sutură anastomotică termino-laterală). By-pass-ul se aplică la cazurile cu: stenoze fibro-musculare, leziuni aterosclerotice multiple aorto-renale şi în cazurile de reconstrucţie aortică asociată (anevrisme).

Modificările patologice ale aortei şi arterei renale dictează tipul de by-pass folosit. Pentru leziunile unilaterale, cu aortă indemnă, tehnica este simplă folosindu-se un by-pass unic, realizat cu uşurinţă prin clampare laterală de excludere a aortei deasupra arterei renale sau la jumătatea distanţei dintre artera renală şi bifurcaţia aortică. Bine executate din punct de vedere tehnic, by-pass-urile aorto-renale furnizează peste 70% rezultate bune şi foarte bune (6,9) şi duc la normalizarea sau scăderea tensiunii arteriale în cazurile în care s-a normalizat fluxul renal.

Artera splenică poate fi folosită uneori pentru realizarea unui by-pass arterial „natural"; presupune bineînţeles, în unele cazuri splenectomia. Metoda este folosită în special pentru rinichiul stîng. Cu ajutorul arterei splenice se poate realiza o anastomoză latero-laterală, termino-laterală sau termino-terminală. O soluţie mai recent preconizată, este implantarea arterei splenice în parenchimul renal (operaţie asemănătoare procedeului Vineberg utilizat în ischemia miocardică).

Procedee de revascularizare mai rar folosite (5—15% din cazuri) sînt reprezentate de: rezecţia segmentară a zonei stenozate cu anastomoza cap la cap a celor două segmente ale

arterei renale, rezecția segmentară a zonei stenozate cu reimplantarea arterei renale într-o zonă a aortei cu perete sănătos, rezecția zonei stenozate și refacerea arterei prin interpunerea unui grefon arterial. În cazul anevrismelor aortice abdominale sau al bolii aterosclerotice avansate aorto-renale în care se practică o chirurgie de substituție, segmentele sănătoase ale arterei renale pot fi implantate direct în grefon sau prin interpunerea unei proteze din material plastic sau venă autologă.

În fine, acolo unde nu se poate executa o operație reconstructivă, sau unde aceasta eșuează imediat sau tardiv, nefrectomia rămîne singurul tratament chirurgical eficace, cu condiția ca rinichiul contralateral să fie funcțional bun și cu vascularizația normală. Nefrectomia segmentară, polară superioară sau inferioară este, în rare cazuri, modalitatea de rezolvare a unor hipertensiuni prin ischemii renale segmentare.

Intervențiile de vascularizare dau o ameliorare evidentă a tensiunii arteriale cu normalizarea ei în 58% din cazuri (DeBakey) (6). Hipertensiunea sistolică restantă este frecvent întîlnită la ateroscleroși. Cu trecerea timpului numărul de bolnavi normotensivi scade, crescînd cel al bolnavilor ameliorați. Mortalitatea în aceste intervenții este de 4—7%; principala cauză de deces fiind infarctul miocardic (50% din cazuri), alături de accidentele vasculare cerebrale, insuficiența renală etc.

Există și forme mai puțin obișnuite de hipertensiune renovasculară, printre care citām:

Embolia renală. Poate fi masivă interesînd artera renală principală, sau mai mică, interesînd ramuri intrarenale, ducînd de obicei la infarct renal, care în cazul cînd este repetat produce rinichiul ischemic cronic însoțit de hipertensiune. Embolia renală masivă este diagnosticată rar, are o simptomatologie dramatică simulînd o colică renală; numai hematuria importantă și puseul hipertensiv sugerează diagnosticul. Confirmarea se face prin aortografie care arată aspectul tipic al obstrucției arteriale. (Bineînțeles, în cadrul clinic este prezentă condiția emboligenă adesea stenoza mitrală, boala aortică, fibrilația atrială etc.). Intervenția trebuie să realizeze embolectomia renală în primele 12—24 ore. Depășirea acestui termen antrenează compromiterea rinichiului și inutilitatea intervenției conservatoare, la care se renunță în favoarea nefrectomiei.

În Clinica Fundeni a fost efectuată o dezobstrucție-embolectomie la nivelul arterei renale la o bolnavă renală, intervenția soldîndu-se cu normalizarea tensiunii arteriale și reluarea funcției renale (15).

Anevrismul de arteră renală. Indicația de intervenție chirurgicală este formală în cazurile de anevrisme arteriale renale din cauza pericolului de ruptură care se adaugă hipertensiunii. Intervenția conservatoare este de multe ori dificilă și eșuează într-o nefrectomie totală sau parțială. În cazuistica Clinicii Fundeni s-au notat trei cazuri cu anevrism de arteră renală, dintre care un anevrism disecant rezolvat prin nefrectomie, cu normalizarea tensiunii arteriale.

Anevrismul disecant de aortă. Procesul de disecție poate cuprinde și obstrua parțial sau total ostiul arterei renale, uneori disecția întinzînu-se și pe această arteră. Apariția sau agravarea hipertensiunii arteriale prin mecanism ischemic renal nu face decît să amplifice procesul de disecție intramurală. Soluția chirurgicală, extrem de dificilă este înglobată în rezolvarea anevrismului disecant în totalitate. De multe ori operația este imposibilă tehnic și deci contraindicată. În Clinica Fundeni a fost operat un caz de

Scanned with OKEN Scanner

anevrism disecant de aortă toraco-abdominală interesînd arterele renală și iliacă dreaptă. Bolnavul prezenta o hipertensiune arterială recentă foarte rezistentă la tratament. Înlocuirea aortei toracice cu grefon alloplastic și resolidarizarea în cursul suturii grefonului a straturilor disociate a fost soluția chirurgicală posibilă. Fenomenele hemodinamice și hipertensiunea arterială au dispărut timp de două săptămîni, după care au reapărut cu violență, fiind însoțite de insuficiență renală, ischemie medulară și abdominală severă și debit cardiac scăzut. Bolnavul decedează iar la examenul necroptic s-a constatat extensia disecției în peretele aortei abdominale, cu interesarea tuturor ramurilor viscerale. Obstrucția arterei renale prin disecție aortică intraparietală este una din cele mai grave forme de hipertensiune renovasculară, corecția operatorie fiind totdeauna extrem de dificilă și cîteodată imposibilă.

Fistula arterio-venoasă renală produce hipertensiune prin mecanism ischemic numai cînd rinichiul respectiv este pe loc (majoritatea fistulelor arterio-venoase sînt postnefrectomie și pot produce hipertensiune arterială sistolică prin debit crescut și nu prin ischemie renală). Soluția chirurgicală conservatoare este dificilă, rinichiul nereușind să fie păstrat decît în 14% din cazurile noastre.

Compresiile extrinseci ale arterei renale interesînd trunchiul sau ramurile sînt produse de tumori, pensarea arterei renale de către formațiunile din hil, fibroză hilară, hematom posttraumatic etc. Intervențiile corectoare de obicei nu se adresează vasului ci cauzei compresive. Aceste stări sînt de cele mai multe ori greu de dovedit preoperator, chiar cu aortografie, mai mult chiar, și intraoperator mecanismul compresiv nu poate fi niciodată stabilit cu certitudine. Scăderea tensiunii arteriale după eliberarea arterei este singurul argument doveditor. În Clinica chirurgicală Fundeni au fost operați 5 bolnavi prezentînd compresie extrinsecă a arterei renale și hipertensiune. Rezultatul intervenției a fost bun.

„*Furtul arterial*“, fenomen hemodinamic descris în multe teritorii arteriale, poate priva rinichiul de o parte din fluxul sanghin, ducînd la apariția bruscă a hipertensiunii arteriale. Aceasta se întîmplă în obstrucțiile de aortă terminală, în care funcțional arterele renale sînt ramuri terminale ale aortei, deci bogat irigate. În cazul restabilirilor de flux arterial prin dezobstrucție, prin substituție cu proteză a aortei terminale sau printr-o proteză by-pass aorto-iliacă sau aorto-femurală, o mare parte din sîngele aortic este derivată brusc spre membrele inferioare, privind unele organe de o parte din debitul sanghin și în mod special rinichiul. Dacă pe una din arterele renale există și o stenoză, chiar mai largă, fenomenul de „furt“ arterial este manifest, instalîndu-se o insuficiență de irigație renală. Pentru combaterea acestui sindrom este necesară cunoașterea preoperatorie a circulației renale, dat fiind că uneori se impune rezolvarea concomitentă și armonioasă a fenomenelor obstructive de pe ramurile aortei abdominale.

Tratamentul hipertensiunii arteriale endocrine

a) *Feocromocitomul.* Odată diagnosticată tumora medulosuprarenală, indicația operatorie este obligatorie, chiar dacă tarele organice sînt importante (diabet, boală vasculară cerebrală, boală coronariană, insuficiență

ventriculară stîngă, insuficiență renală). Probabil că trebuie exceptate cazurile în care aceste afectări sînt la grad maxim sau cele cu metastaze (hepatice), recurgîndu-se la blocajul medicamentos al sintezei catecolaminelor prin alfa-metil-paratirosină. În investigarea preoperatorie diagnosticul topografic are o maximă importanță ; în acest scop de o mare utilitate este aortografia. Decelarea unei tumori cu localizare în afara suprarenalei este de multe ori dificilă, trebuind căutate toate sediile susceptibile (pelvine, vezicale, interaorto-cave, supra-adrenale sau chiar toracice și cervicale). Calea de abord economică, extraperitoneală (lombotomie) este rezervată numai cazurilor cu localizare certă și monofocală ; în celelalte cazuri se recurge la incizia xifo-pubiană și abord transperitoneal. Intervenția chirurgicală constă în ablația suprarenalei și a tumorii sau a formațiunii tumorale ectopice. Uneori se impune și nefrectomia.

Dintre toate intervențiile chirurgicale pentru hipertensiune arterială, chirurgia feocromocitomului creează cele mai dramatice perturbări ale funcției circulatorii, de la stări de hipertensiune extremă pînă la stări de depresiune circulatorie cu colaps ; peste acestea se suprapun momente de deficiență sau de hiperexcitabilitate miocardică, creînd un tablou clinic complex și dificil de tratat.

Variațiile secreției de catecolamine presoare duc la oscilații bruște ale tonusului vascular, cu hipertensiune și hipotensiune, producînd un dezechilibru între conținător și conținut în urma căruia se pot ivi suferințe grave ale țesuturilor și ale miocardului. Pierderile sanghine neînlocuite la timp vor accentua tendința la colaps în momentele de scădere tensională, dat fiind că bolnavii cu feocromocitom se află într-o stare de hipovolemie cronică.

De la primele extirpări de feocromocitoame (Roux, 1926 ; Mayo, 1927 ; Pinkoff, 1919), cunoștințele despre fiziologia tumorii tehnica chirurgicală și conduita operatorie au evoluat foarte mult. Cunoașterea, izolarea și dozarea catecolaminelor au schimbat radical concepțiile medicale și chirurgicale despre feocromocitom. În chirurgia acestei tumori, la început s-au folosit medicamentele cu acțiune vasodilatatoare pentru combaterea crizelor hipertensive (regitin, arfonad). Maniabilitatea lor era destul de redusă uneori ; pe de altă parte bolnavul sub acțiunea acestor medicamente era fără apărare împotriva stărilor de hipotensiune-colaps. Administrarea în competiție de substanțe presoare (adrenalină) putea combate acțiunea medicamentelor vasodilatatoare dar ducea la tulburări cardio-circulatorii. De obicei starea circulatorie a bolnavului în timpul operației era sub semnul unei mari incertitudini. În această perioadă mortalitatea operatorie ajungea la 15—25% (7, 11).

Într-o etapă ulterioară s-a folosit ca pregătire preoperatorie și tratament intraoperator medicația antiadrenergică alfa și beta-blocantă : phenoxibenzamină (dibenzilină) și propranolol (Robertson, 1962). Această conduită a îmbunătățit întrucîtva evoluția intra și postoperatorie, dar s-a dovedit vulnerabilă, întrucît la dozele necesare unui blocaj complet se naște pericolul scăpării circulației de sub control și al depresiunii miocardice și circulatorii grave. Blocajele parțiale au avut efecte incerte.

În esență, fără să se rezolve problema variațiilor tensionale și generînd unele dificultăți intraoperatorii, tratamentul blocant adrenergic preoperator și intraoperator, a ameliorat totuși mortalitatea în chirurgia feocromocitomului și a făcut să scadă incidentele cardio-vasculare. Poate cea mai valoroasă latură pozitivă a acestui tratament este pregătirea preoperatorie cu dibenzilină.

Controlul tonusului vascular și al variațiilor tensionale se face cel mai bine prin anestezia cu fluothan-oxigen, la o presiune parțială a oxigenului de 150 mmHg (16, 17, 18). Variind concentrația anestezicului de la 0,25% la 1,25% se obține o vasodilatație periferică activă, o circulație tisulară optimă prin reducerea rezistențelor arteriolare și o scădere a muncii inimii cu o tensiune arterială normală în condițiile unui pat vascular plin. Asigurîndu-se protecția împotriva hipertensiunii, tendințele la scăderi tensionale induse de multe ori și de pierderi sanghine, se corectează prin reducerea concentrației fluothanului sau vor fi combătute prevenind și compensînd în fiecare moment hipovolemia, astfel încît să se asigure o presiune venoasă de 12—14 cmH_2O. Pentru aceasta trebuie să se pregătească dinaintea începerii operației suficiente căi de administrare endovenoasă de lichide (de preferat trei catetere venoase) capabile să asigure într-un interval scurt de timp administrarea unei mari cantități de lichid (sînge, plasmă, substituenți).

Combaterea hipotensiunii prin substanțe presoare poate fi dăunătoare pentru miocard și irigația tisulară creînd o falsă stare de umplere vasculară. Aceste substanțe cresc rezistențele periferice și munca inimii, or, irigația tisulară și munca inimii se desfășoară în mai bune condiții la rezistențe mici și volume mai mari chiar dacă tensiunea arterială este ușor scăzută.

Variațiile nivelului de catecolamine circulante au un important răsunet asupra miocardului;

a) crizele de hipertensiune pot provoca insuficiențe acute ale ventriculului stîng prin creșterea sarcinii inimii; la aceasta se adaugă deficitul de irigație coronariană, la un mușchi hipertrofic;

b) scăderea catecolaminelor circulante lipsește miocardul de un stimul inotrop și tonotrop, ducînd la o deprimare a funcției lui contractile;

c) excesul de catecolamine poate determina tulburări de ritm ventriculare grave, mergînd pînă la fibrilație ventriculară.

Controlînd crizele de hipertensiune, edemul pulmonar acut devine mai puțin probabil. Pentru stimularea contractilității inimii se folosesc substanțe neconstrictoare: glucagon, clorură de calciu, izoproterenol, hept-a-myl, în absența tulburărilor de ritm severe. Tulburările de ritm ventriculare în cursul operației nu se tratează cu propranolol întrucît se poate ajunge la o depresiune miocardică severă în urma combinației dintre acesta, fluothan și depleția catecolaminică; xilina este medicamentul de elecție, care trebuie administrat în doze repetate de îndată ce au apărut primele semne de hiperexcitabilitate ventriculară (60—80 mg repetate la nevoie).

În timpul și după operație bolnavul trebuie continuu monitorizat în privința următoarelor elemente: electrocardiograma, tensiunea arterială, diureza, presiunea venoasă centrală.

Această conduită, de a menține bolnavul în stare de vasodilatație cu stare satisfăcătoare de umplere a patului vascular (sub fluothan în concentrații variabile), de a combate aritmiile cu xilină, de a compensa cu anticipație hipovolemia a redus mult accidentele cardio-circulatorii din cursul operațiilor de feocromocitom față de perioada în care se întrebuințau droguri vasodilatatoare la concurență cu cele vasoconstrictoare și nu se cunoștea importanța hipovolemiei chiar relative (19, 20). Weisse (19) pe 36 bolnavi operați în condiții de anestezie-reanimare ce derivă din principiile anterior menționate, a avut un singur deces, în timp ce cu tratament de concurență între vasodilatatoare și vasoconstrictoare, mortalitatea a fost de 16%.

Setlacec (1973) comunică opt tumori medulo-suprarenale operate la care obține normalizarea tensiunii arteriale. Două cazuri au avut un aspect particular: era vorba de chiste de medulo-suprarenală, generatoare de hipertensiune arterială (21). Hipertensiunea arterială s-a normalizat într-unul din aceste cazuri; în celălalt au dispărut accesele paroxistice. Dintre celelalte cazuri, două au fost tumori maligne nediferențiate și unul neuroblastom; acesta, deși și-a normalizat cifrele de tensiune arterială, a decedat ulterior prin recidivă tumorală locală. Autorul subliniază, ca și Auvert, Durand și Weysse (7), dificultatea de a preciza caracterul benign sau malign al tumorilor medulo-suprarenale, chiar prin examen histopatologic. Invazia locală și metastazele ar fi singurul criteriu cert de malignitate (Steinwald) (22).

Blocarea preoperatorie a sintezei de catecolamine în tumoră prin diverși agenți chimici va duce probabil la reducerea și mai mare a incidentelor intra și postoperatorii grave, provocate de revărsarea sau lipsa substanțelor presoare în circulație.

b) *Sindromul Cushing primitiv suprarenal* poate fi produs printr-o tumoră cortico-suprarenală (adenom sau carcinom), printr-o hiperplazie difuză bilaterală a corticalei suprarenale sau printr-un răspuns exagerat la stimulul hipofizar normal; există de asemenea un Cushing paraneoplazic.

Forma tumorală are o indicație chirurgicală certă; forma hiperplazică este de multe ori o constatare intraoperatorie atunci cînd se caută o tumoră; între cele două forme există una intermediară—polimicroadenomatoza corticosuprarenală. Forma funcțională este nechirurgicală. În ceea ce privește Cushing-ul hipofizar prin adenom bazofil, tratamentul este o problemă de neurochirurgie, ca și procedeele stereotaxice de radioterapie.

După Soffer și colab. (23), la 450 cazuri de boală Cushing suprarenală explorate chirurgical, s-au găsit următoarele forme:

1. Adenom 12%
2. Carcinom 16%
3. Hiperplazie difuză 60%
4. Glandă normală morfologic, hiperfuncțională 10%
5. Țesut ectopic 2%

Tratamentul chirurgical este obligatoriu în tumorile suprarenale corticale și constă în extirparea tumorii și cel mai adesea a întregii glande suprarenale. Trebuie asociată corticoterapia preoperatorie, întrucît glanda contralaterală poate fi hipofuncțională. Ablația suprarenalei este soluția chirurgicală și pentru polimicroadenomatoză. Rezultatele tratamentului chirurgical sînt bune în caz de adenoame și inconstante și de scurtă durată în carcinoame, chiar dacă tensiunea arterială a scăzut.

Scanned with OKEN Scanner

În hiperplazia difuză se recurge la suprarenalectomie totală dreaptă și subtotală 9/10 stîngă. Dacă se lasă mai mult țesut glandular acesta se hiperplaziază din nou sub influența stimulului hipofizar (7). În forme mai severe se recurge uneori la suprarenalectomia totală bilaterală, ulterior administrîndu-se corticoterapie de substituție. Rezultatele tratamentului chirurgical în hiperplazia difuză sînt variabile, inconstante, iar hipertensiunea arterială nu scade întotdeauna. De aceea în aceste forme tratamentul chirurgical nu este întotdeauna obligatoriu, ci este indicat numai în cazuri mai vechi, rebele la tratament. Insuccesul tratamentului medical și chirurgical pune problema aprofundării investigațiilor cu privire la etiologia hipertensiunii arteriale.

c) *Sindromul Conn.* În hiperaldosteronismul primar, formele anatomopatologice, indicațiile și soluțiile chirurgicale sînt identice cu cele din sindromul Cushing.

Sindromul de aldosteronism primar, susceptibil de tratament chirurgical este mai frecvent decît l-a considerat însuși Conn (1% din cazurile de hipertensiune arterială după Glaz și Vecsei) (1971). Acești autori (11) dau următoarea repartiție a formelor anatomice pe 284 cazuri:

Adenom	85%
Hiperplazie	11%
Carcinom	2%
Glandă normală	2%

Pregătirea preoperatorie are o mare importanță, bolnavul trebuind să fie operat în echilibru din punct de vedere al compoziției ionice sanghine și al tensiunii arteriale. Preoperator se indică un tratament de 3—6 săptămîni cu Aldactonă în doze mari, pentru a se normaliza tensiunea arterială, kaliemia, și a se normaliza funcția suprarenalei contralaterale (inhibate), evitîndu-se hipoaldosteronismul postoperator. Suprarenalectomia bilaterală, atunci cînd este întrevăzută, necesită corticoterapie prealabilă și postoperatorie.

Adenoamele aldosteronice sînt greu de găsit în cursul intervenției din cauză că de obicei sînt de dimensiuni mici, ovoide, turtite; întrucît diagnosticul topografic de cele mai multe ori nu este stabilit preoperator, este necesară o cale de abord care să permită explorarea ambelor glande suprarenale (incizie xifopubiană). Folosirea preoperatorie a flebografiei suprarenale crește coeficientul de localizare preoperatorie.

Chiar în lipsa unui diagnostic topografic, cu aspect normal la arteriografie și flebografie, se poate recurge la explorarea chirurgicală pe baza următoarelor elemente de diagnostic:

1. Hipertensiune „benignă"
2. Activitate reninică scăzută
3. Hipo sau normokaliemie
4. Secreție crescută de aldosteron
5. Alcaloză hipocloremică.

Rezultatele intervenției sînt bune (90%) în caz de tumori; în caz de hiperplazie difuză rezultatele imediate sînt bune în 40—50% din cazuri,

Scanned with OKEN Scanner

dar cu timpul reapar fenomenele de aldosteronism. Precocitatea intervenției asigură rezultate mai bune, cel puțin în ceea ce privește hipertensiunea arterială.

Neinfluențarea sau reapariția hipertensiunii arteriale se datoresc afectării concomitente a glandei contralaterale, unei ablații insuficiente, fixării hipertensiunii prin evoluție îndelungată sau (co)existenței unei alte cauze de hipertensiune arterială.

d) *Alte tumori suprarenale sau retroperitoneale* pot fi generatoare de hipertensiune arterială dar nu se poate proba mecanismul hipertensiv, indiferent dacă sînt sau nu active hormonal (steroizi androgeni). Acestea sînt mai mult „tumori" decît „hipertensiuni". Multe din ele fiind maligne, rezultatele extirpării lor nu sînt concludente.

În Clinica Fundeni au fost operate 8 asemenea tumori (21) dintre care două cu hipertensiune; corelația tumoră-hipertensiune n-a putut fi dovedită, astfel încît încadrarea acestor tumori în hipertensiunea arterială endocrină este dubioasă.

Tratamentul hipertensiunii arteriale prin nefropatii unilaterale.

Indiferent de heterogenitatea hipertensiunii arteriale prin nefropatii unilaterale, există trei elemente comune care influențează efectul nefrectomiei asupra tensiunii arteriale: gravitatea hipertensiunii, vechimea hipertensiunii și vîrsta bolnavului.

Lunga listă a afecțiunilor renale unilaterale generatoare de hipertensiune arterială cuprinde:

1. Pielonefrita (care duce la hipertensiune mai ales cînd rinichiul devine mic, atrofic);
2. Obstrucția de căi urinare, litiazică sau de altă natură;
3. Rinichiul mic, atrofic congenital;
4. Traumatisme renale, urmate eventual de fibroză perihilară, perirenală și parenchimatoasă (cicatricială);
5. Perinefrite (adesea postoperatorii);
6. Tumori renale (maligne, chiste, angioame, tumori perinefretice);
7. Hidronefroza;
8. Tuberculoza renală;
9. Rinichiul post-radioterapie;
10. Malformații și anomalii de poziție a rinichiului;
11. Refluxul vezico-uretero-renal.

Deși mecanismele exacte de producere a hipertensiunii arteriale nu sînt cunoscute și demonstrabile decît în foarte puține cazuri, adesea ele fiind diferite, se pare că ischemia renală joacă un rol important.

În majoritatea cazurilor tabloul clinic este dominat de afecțiunea renală sau urologică, în așa fel încît indicația operatorie are în vedere în primul rînd această afecțiune și nu hipertensiunea; cu alte cuvinte, bolnavii ar fi operați chiar dacă nu ar avea hipertensiune arterială.

Tratamentul de elecție al tuturor acestor boli este nefrectomia, diversele soluții chirurgicale reparatorii sau conservatoare, aplicabile în puține

Scanned with OKEN Scanner

cazuri dau rezultate mai slabe atît în ceea ce privește boala renală, cît mai ales în ceea ce privește hipertensiunea. Totuși metodele conservatoare pot fi preferate la bolnavii sub 40 ani. Pieloplastia, rezecția parțială de rinichi, extirpări de chiste sau tumori, intervenții plastice pentru hidronefroză sau operații corectoare pentru refluxul vezico-uretero-renal, reprezintă intervențiile conservatoare de elecție, cu toate corectivele specificate.

Înainte de a hotărî nefrectomia, trebuie cercetată atît starea rinichiului bolnav cît și a celui opus. Valoarea funcțională scăzută a rinichiului bolnav (clearance de creatinină sub 10 ml pe minut) face ca nefrectomia să fie practicată fără rezerve; buna funcție a rinichiului opus întărește indicația.

Arteriografia renală este quasi-obligatorie pentru a se putea decela o eventuală leziune vasculară pe rinichiul restant, Sînt de asemenea indicate uneori nefrograma izotopică și puncția biopsie renală.

Dacă la copil trebuie operată orice afecțiune renală producătoare de hipertensiune cu rinichi contralateral sănătos, la adult trebuie să se țină seama de gravitatea hipertensiunii, de vîrsta bolnavului și de tipul de leziune. Hipertensiunile arteriale care răspund bine la tratament medical nu trebuie operate decît dacă afecțiunea renală în sine impune acest lucru. Nu trebuie uitat că, chiar în prezența unei boli renale cu reputație hipertensivantă, aceasta poate să nu fie corelată cauzal cu nefropatia ; tratamentul medical trebuie să aibă prioritate și trebuie cel puțin încercat.

Bolnavii cu hipertensiune gravă și veche, cu afectare arteriosclerotică a rinichiului opus, cu insuficiență renală manifestă nu trebuie operați pentru hipertensiune ci numai dacă nefropatia o impune ; în aceste cazuri dificile, indicația trebuie să aparțină internistului sau cardiologului.

Peste 45—50 ani, bolnavii nu trebuie operați pentru hipertensiune, deoarece nu s-au observat normalizări ale tensiunii arteriale peste această vîrstă după nefrectomie. Indicația chirurgicală la această categorie de bolnavi este pur urologică.

Bolnavii cu leziuni parenchimatoase importante uni sau bilaterale trebuie operați numai pe bază de considerente urologice, evoluția hipertensiunii arteriale nefiind previzibilă.

Rezultatele intervențiilor pentru nefropatii unilaterale cu hipertensiune sînt variabile ; nefrectomia duce la normalizarea sau scăderea marcată a tensiunii arteriale în 1/3 din cazuri și la o ameliorare în altă 1/3 din cazuri ; la restul bolnavilor hipertensiunea nu este influențată (7, 11). Cele mai bune rezultate (90%) se obțin în rinichiul mic atrofic cu rinichiul contralateral normal, urmînd în ordine hidro- sau pionefroza și tuberculoza renală (1 005 cazuri rezultate din statistica combinată a lui Smith (1956), Heberer (1967) (11).

În unele cazuri, în care valorile tensionale sînt foarte mari, sau în care actul chirurgical nu pare radical și satisfăcător, se recurge la intervenții paliative (suprarenalo-simpatice) în completarea actului chirurgical specific. Această conduită se adoptă și în cazul hipertensiunilor renovasculare, endocrine etc., iar uneori este tratament chirurgical unic în hipertensiunea arterială esențială. Intervențiile constau în suprarenalectomie uni sau bilaterală, totală sau subtotală, cu simpatectomie largă toraco-ab-

Scanned with OKEN Scanner

dominală, splanhno-solarectomii, destrucţia chimică a medulo-suprarenalei ca şi alte tipuri de denervări simpatice.

a) Intervenţiile suprarenale. Deşi au un istoric mai vechi, începînd din 1912 (Oppel), astăzi se practică suprarenalectomii totale pe o parte şi parţiale 3/4 de partea opusă sau suprarenalectomie de o parte, cu medulosclerozăchimică de partea opusă (Mandache). Suprarenalectomia totală bilaterală practicată în unele ţări obligă la terapie cortizonică de substituţie şi poate duce uneori la accidente grave cu morţi subite prin omisiunea tratamentului.

b) Operaţiile pe sistemul nervos simpatic. La început subdiafragmatice, s-au extins din ce în ce mai mult cîştigînd şi teritoriul toracic. Simpatectomiile sînt mai eficace dacă se practică bilateral sau pe un teritoriu vast (7).

Cîteva tipuri de intervenţie :

1. Operaţia Addson (1932) : extirparea glanglionilor L_1—L_2 ;
2. Operaţia Peet (1933) : splanhno-simpatectomia D_7 —D_{12} ;
3. Operaţia Smithwick (1938) : splanhno-simpatectomia D_8 —L_2 ;
4. Operaţia Grimson (1940) : splanhno-simpatectomia de la ganglionul stelat pînă la L_3, cu extirparea ganglionului celiac ;
5. Operaţia Poppen (1940) : splanhno-simpatectomia D_3 —L_2.

c) Operaţii mixte simpato-suprarenale. Asocierea acestor două tipuri de operaţie a fost posibilă graţie progreselor tehnicii chirurgicale şi de reanimare. Rezultatele lor sînt mai bune decît ale intervenţiilor izolate.

Aceste tratamente chirurgicale, fiind de fapt paliative, nu-şi găsesc locul într-un capitol care tratează chirurgia hipertensiunii arteriale secundare care cunoaşte o cauză precisă, abordabilă direct. Le menţionăm numai pentru că în rare cazuri nu se poate efectua un act chirurgical cu adresă etiologică şi pentru că şcoala medicală românească are un aport însemnat în iniţierea, dezvoltarea şi practicarea acestor intervenţii. Danielopolu, Gomoiu (1923) (24), preconizează splanhno-solarectomia ; Hortolomei, Juvara, Setlacec (25), practică splanhno-solarectomia extraperitoneală ; Mandache, Repciuc (7) iniţiază medulosclerozachimică a suprarenalei).

Tratamentnl hipertensiunii arteriale din bolile renale parenchimatoase bilaterale în stadiul „terminal".

Tratamentul acestor boli inoperant pînă nu demult, constă astăzi în dializă extrarenală periodică, procedeu care odată cu epurarea şi reechilibrarea chimică a mediului intern duce şi la normalizarea sau scăderea tensiunii arteriale în 80—90% din cazuri (7). Persistenţa hipertensiunii arteriale în condiţii de dializă periodică este mai frecvent întîlnită la bolnavii cu glomerulonefrită cronică şi la cei cu nefroangioscleroză, fiind mai rară în celelalte nefropatii cu insuficienţă renală cronică.

Practicarea dializei periodice presupune instituirea unui şunt arterio-venos permanent radio-radial sau radio-cubital, prin care, în cursul şedinţelor de dializă se poate asigura accesul la linia arterială şi respectiv venoasă a aparatului de epurare. Permeabilitatea căii de şunt (din material plastic — teflon) este asigurată prin gradientul presional arterio-venos, dar uneori se impune prevenirea trombozei prin tratament anticoagulant cronic. Dată fiind rezistenţa scăzută la infecţii a acestor bolnavi, sînt necesare precauţii speciale de antisepsie la locul şuntului.

La unii bolnavi tensiunea arterială nu scade deşi şedinţele de dializă periodică extrag cantităţi mari de apă şi sare iar tratamentul cu medicaţie antihipertensivă se efectuează în mod adecvat. La aceşti bolnavi rezisten-

Scanned with OKEN Scanner

țele arteriale periferice sînt crescute, ca și activitatea reninei plasmatice (26). Dacă clearance-ul de creatină este scăzut sub 5 ml, în aceste cazuri se indică binefrectomie. Nefrectomia bilaterală se poate efectua și mai precoce dacă valorile tensionale și starea cardio-vasculară sînt amenințătoare sau dacă activitatea reninică plasmatică este constant crescută (27). Prin acest procedeu Toussaint obține scăderea tensiunii arteriale la 6 din 7 bolnavi.

Ambii rinichi vor fi extirpați în aceeași ședință operatorie, un singur rinichi restant putînd să întrețină hta. Calea de abord poate fi: mediană transperitoneală, dublă lombotomie sau posterioară bilaterală. Echipa de la Spitalul Necker folosește calea mediană, transperitoneală. După extirpare se face de regulă drenajul spațiului retroperitoneal. Complicațiile infecțioase (supurații parietale, retroperitoneale) și pleuro-pulmonare sînt de o gravitate deosebită la această categorie de bolnavi. Rinichii polichistici fiind de volum mare nu pot fi extirpați pe cale anterioară într-o singură ședință, preferîndu-se lombotomii succesive.

Înainte de intervenție, bolnavul trebuie adus la constante bio-humorale cît mai aproape de normal sau normale, prin dializă. Se folosesc anestezice volatile, tendințele de scădere tensională din timpul intervenției vor fi combătute cu soluții minerale sau plasmă (se va evita sîngele care poate da reacții imune greu de combătut la bolnavii anefrici).

Postoperator se obține o scădere rapidă a tensiunii arteriale, dar bolnavul trebuie supravegheat îndeaproape pentru a se descoperi la timp complicațiile și a se corecta prompt dezechilibre metabolice și organice ce pot apărea foarte ușor.

Se va ține seama că renina dispare treptat din circulație (30—450 minute) și că din acest moment tensiunea arterială și starea de umplere a patului vascular sînt și mai dependente de încărcarea volemică; deci există pericolul de hipotensiune severă. Reacțiile inverse, hipertensive, sînt produse aproape în exclusivitate prin încărcarea volemică excesivă, singura posibilitate de combatere a lor rămîne dializa extrarenală depletivă.

În evoluția ulterioară starea circulatorie și tensiunea arterială depind strict de bilanțul hidro-salin, ajustabil prin regimul alimentar, administrări parenterale și hemodializă.

Adoptîndu-se conduita de mai sus, tensiunea arterială se normalizează în 90% din cazuri, persistența ei într-un grad mai redus întîlnindu-se la cazurile cu procese avansate de arterioloscleroză, cu îngustare mecanică a lumenului. Starea clinică a bolnavilor se ameliorează net, bolnavii au un cîștig real în greutate (mase musculare), senzația de sete permanentă dispare, iar alterările de fund de ochi regresează. Deși teoretic activitatea reninică plasmatică ar trebui să dispară, ea persistă totuși, redusă uneori, grație unei produceri de renină sau pseudo-renină în țesuturi extrarenale (28). Tratamentul prin hemodializă periodică și nefrectomie bilaterală nu este de uz curent, experiența în acest domeniu fiind încă limitată. În 1972, Auvert (7) menționează 121 cazuri rezultate din lucrările mai multor centre din lume.

Scanned with OKEN Scanner

Transplantul renal. Grefa de rinichi, folosită mai frecvent în tratamentul insuficienței renale cronice terminale, duce, odată cu restabilirea funcției de epurație, la dispariția sau scăderea importantă a hta (29).

Persistența hta la un bolnav cu rinichi grefat se poate datora activității presoare a rinichilor restanți (se va face nefrectomie), unei crize tranzitorii a grefonului, unui rejet cronic, unei stenoze la nivelul suturii arteriale a grefonului (sutură stenozantă, cicatrice, aterom la acest nivel) (30), sau unei tracțiuni cu modificarea de poziție a rinichiului grefat.

În stadiul actual problemele de procurare, recoltare și conservarea rinichiului de transplant, cel puțin din punct de vedere tehnic și metodologic au fost rezolvate în multe țări. Problemele imunologice fiind la rîndul lor mai reduse și mai puțin complexe s-a ajuns la realizarea în lume a unui număr de transplante renale (de ordinul miilor) mult mai mare decît de alte organe (inimă, ficat, pancreas, plămîni). Rinichiul transplantat se conectează cu vasele iliace, singura problemă tehnică fiind realizarea unei suturi arteriale și venoase de calibru cît mai mare și nestenozante. Transplantul renal se adresează mai mult insuficienței renale decît hipertensiunii arteriale; scăderea tensiunii este fenomen complimentar. Afectări grave, ireversibile de vase și parenchime (cerebrale, miocardice etc.), ca și vîrstele înaintate contraindică transplantarea de rinichi.

BIBLIOGRAFIE

1 Mendlovitz M., Naftchi N. E., Gitlow S. E.,Wolf R. L.: *Testing in Hypertension*; Amer. Heart. J., 76: 275, 1968.

2 Burghele T.: Terenul în chirurgie, Edit. medicală (București), 1967.

3 Friedberg Ch., K.: Diseases of the Heart; edit. W. B. Saunders Company, Philadelphia și Londra, 1966.

4 Constantinescu D.: Insuficiența miocardică în intervențiile chirurgicale pe inimă; Teză de doctorat, Iași, 1973.

5 Pickering G.: *Hypertension*; Amer. J. med., 52: 570, 1972.

6 Brest A. N., Moyer J. H.: Cardiovascular Disorders; edit. F. A. Davis Company, Philadelphia, 1968.

7 Auvert J., Durand L., Vaysse J.: Traitement chirurgical de l'hypertension artérielle, edit. Masson, 1972.

8 Hortolomei N., Ghițescu T., Setlacec D., Ștefănescu T.: *Stenoza istmului aortic*; Chirurgia, 4: 506, 1957.

9 Heberer G., Rau G., Löhr H. H.: Aorta und grosse Arterien; edit. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1966.

10 Timmis G. C., Gordon S.: *A Renal Factor in Hypertension Due to Coarctation of the Aorta*; New. Engl. J. Med., 270: 814, 1964.

11 Linder F.: *Surgical Treatment of Arterial Hypertension*, în XXIV-ème Congr. de la Soc. Internationale de Chirurgie, Moscou, 21—28 août, 1971.

12 Gyuton A. C., Coleman T. G., Cowley A. W. jr., Scheel K. W., Manning R. D., jr., Norman R. A. jr.: *Arterial Pressure Regulation*; Amer. J. Med., 52: 584, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

ADDENDUM. Unele tehnici de investigație etiologică în hipertensiunea arterială

1. UROGRAFIA MINUTATA (tehnica Siggers)

— Injectarea a 40 ml Odiston 75% în 10—15 secunde;
— Clișeu precoce la 30 secunde;
— Clișeu din minut în minut pînă la 5 minute;
— Clișeu la 10, 15, 30 minute.

Cit. Michel J. R., Moreau J. F; Pr. Méd. 77: *1861, 1969*

2. UROGRAFIA MINUTATA CU SPĂLARE

A. *Tehnica spălării cu uree* (Amplatz K.).
— Injectarea substanței de contrast ca în tehnica precedentă;
— Film precoce la 30 secunde;
— Clișee din minut în minut pînă la 5 minute;
— Clișeu la 8 minute;
— Perfuzie a 40 g uree în 500 ml ser fiziologic, cu durata de 5 minute.
— Clișee din 5 în 5 minute pînă la 20 minute.

În mod normal rinichiul se spală de substanță de contrast în 20 minute.

B. *Tehnica spălării cu uree modificată de Laval și Jantet.*
— Clișeu renal pe gol;
— Injectare a 40 ml Odiston 75% în 10—15 secunde;
— Clișeu la 20 secunde;
— Clișee din minut în minut în primele 5 minute
— Clișeu la 10 minute
— Perfuzia a 30 g uree în 250 ml glucoză izotonică, cu durata de 8—10 minute;
— Clișee din 5 în 5 minute pînă la dispariția pielogramei.

C. *Tehnica spălării cu furosemid* (Amiel M.).

Scanned with OKEN Scanner

— Injectarea a 40 ml Odiston 75% în 10—15 secunde;
— Clișeu nefrotomografic centrat pe rinichi, la 30 secunde;
— Clișee la 2,5; 3; 3,5; 4 minute;
— Clișeu la 10 minute de la injectarea contrastului;
— Injectarea intravenoasă a 40 mg furosemid;
— Clișee din 2 în 2 minute, pînă la 8 minute.

În mod normal rinichiul se spală de substanță de contrast în 4—8 minute de la injectarea furosemidului.

Amplatz K.: Radiology: **83:** *816, 1964*
Laval M. Jeantet: Presse Méd. **48:** *1771, 1967*
Amiel M. și col: Lyon Méd. **229:** *435, 1973*

3. ARTERIOGRAFIA RENALĂ

(procedeul Seldinger)

Arteriografia renală neselectivă

Material necesar:

1. Trusă Seldinger compusă din: ac de puncție arterială femurală cu teacă și mandren, leader metalic spiralat, cu vîrf flexibil.
2. Sondă PE 205 (ID 062 „—OD 082" Clay Adams), preformate la cald la cele două extremități.

Tehnica de lucru cu următorii timpi:

1. Premedicația anestezică (romergan, milagin sau hidromorfon atropină).
2. Anestezie locală în triunghiul lui Scarpa, periarterial.
3. Incizie de 4—5 mm la 1 cm sub arcada crurală, prin care se face puncția arterei femurale.
4. Introducerea în aortă a leader-ului, astfel ca porțiunea rămasă liberă în exterior, să depășească lungimea sondei cu cca 2 cm.
5. Introducerea sondei pe leader și apoi retragerea leader-ului.
6. Adaptarea sistemului de injectat, manual sau automat.
7. Film de probă pentru verificarea poziției vîrfului sondei (injectînd o cantitate mică de substanță de contrast).
8. Injectare rapidă (4 sec.) a substanței de contrast (odiston 75%), cantitatea fiind de 40—60 ml.
9. Înregistrarea de filme în timpul propulsării manuale a casetelor.
10. Retragerea sondei și compresiune manuală la locul puncției pentru evitarea hematomului (4—10 min.).

Casetele cu filme 30/40 cm sînt introduse manual într-un seriograf tip Proust și primite la celălalt capăt de un ajutor la frecvența de 1—2 casete/sec. Constante radiologice: 80 kW, 40 mA/sec.; timp de expunere 1—2 sec.

Bolnavul este urmărit în următoarele două zile local și din punct de vedere al diurezei.

Scanned with OKEN Scanner

Arteriografia renală selectivă:

Faţă de arteriografia renală neselectivă (aortografie retrogradă) intervin următoarele modificări:

1. Sonde Ödmann roşu sau galben preformate la cald (curbură)
2. Poziţionarea la ecran a vîrfului sondei
3. Substanţa de contrast injectată este de 5—6 ml
4. Înregistrarea mai rapidă a filmelor

Complicaţiile arteriografiei:

1. majore: tromboza arterei renale, anevrismul posttraumatic, hematom masiv
2. minore: tromboza arterei femurale, hematom al arterei femurale, febră, dureri lombare, urticarie etc.

Pentru a le reduce, sînt necesare următoarele măsuri:

1. evitarea cateterizării arterei femurale la vîrstnici.
2. testarea sensibilităţii la substanţa de contrast.
3. contraindicarea efectuării ei la bolnavi cu infarct de miocard în antecedentele apropiate, insuficienţă cardiacă, renală, hepatică.
4. selectarea mai bună a cazurilor ca şi limitarea la indivizii sub 40 ani.

Seldinger S. R.: Acta radiol **39**: *368, 1953.*

4. CISTOGRAFIA MICŢIONALĂ

Cistografia micţională este o metodă radiologică de punere în evidenţă a refluxului vezico-ureteral (rvu).

Procedeele radiologice de elecţie pentru evidenţierea rvu sînt:

cistografia retrogradă cu cistomanometrie;

cistografia întîrziată (delayed cystography-Steward, Bunge);

Cistografia retrogradă cu manometrie. Este preferată umplerii retrograde a vezicei cu seringa pentru că permite a aprecia presiunea la care apare rvu.

Tehnică. Se cateterizează vezica urinară cu o sondă Nélaton care se conectează prin intermediul unei tubuluri şi un robinet cu 3 căi, cu un rezervor de umplere situat la 30—60 cm deasupra simfizei pubiene a bolnavului şi un manometru Claude. Umplerea vezicei se face cu o viteză determinată de 60—120 picături/minut şi se continuă pînă bolnavul acuză nevoia de a urina. Se înregistrează clişee minutate, la fiecare indicîndu-se presiunea intravezicală şi cantitatea de produs opac injectat. Pentru că la un număr important de cazuri rvu nu se produce în momentul umplerii vezicii este obligator să se facă la sfîrşit filme pre-, per- şi postmicţionale, după înlăturarea sondei ureterale. Clişeul permicţional trebuie făcut spre sfîrşitul micţiunii, după ce s-a eliminat circa 100 ml conţinut vezical (Auvert).

Scanned with OKEN Scanner

Clișeele postmicționale trebuie să fie cel puțin două : un prim clișeu imediat după micțiune, un al doilea clișeu 2—3 minute mai tîrziu. Micțiunea se face culcat sau în picioare.

Cistografia întîrziată. Se injectează în vezică o cantitate mică de produs opac (50—100 ml pentru adult) prin sonda ureterală. Se retrage sonda și se fac clișee la un interval variabil între 15—30 minute, pînă apare spontan nevoia de a urina. Atunci se efectuează seria obișnuită de clișee pre-, per-, postmicționale.

Critica testului :

1. necesitatea sondării. Cistografia micțională se poate efectua și la sfîrșitul UIV, după ce ne-am asigurat de totala golire a ureterelor și bazinetelor pe filmul premicțional, dar în caz de rinichi cu eliminare întîrziată substanța poate apare și descendent în momentul micțiunii ;

2. umplerea vezicii nu este fiziologică decît dacă se face sub control manometric și cu un debit constant ;

3. RVU este un fenomen foarte fugace, ceea ce impune supravegherea la radioteleviziune sau radiocinema ;

4. doza de raze pe gonade pentru bolnav este suficient de mare, ceea ce este dăunător la copil.

Viville Ch. : J. Urol. Néphr., 71 : *921, 1965*

5. RETROPNEUMOPERITONEUL

Explorarea radiologică prin retropneumoperitoneu constituie o metodă adjuvantă de diagnostic pentru afecțiunile tumorale sau malformative ale organelor retroperitoneale, a căror anatomie radio-clinică și patologie era insuficient studiată pînă în ultimii ani.

Ideea acestei metode de diagnostic datează încă din anul 1921 cînd Carelli în Argentina și Rosenstein în Germania au folosit pneumoperitoneul și insuflarea perirenală. Pneumorinichiul a fost abandonat datorită dificultăților tehnice precum și accidentelor hemoragice sau embolice. În anul 1947 insuflarea retroperitoneală a aerului este revalorizată de către spaniolul Ruiz Rivas, care preconizează retropneumoperitoneul pe cale latero-coccigiană. Tehnica ușoară, absența accidentelor și bogăția imaginilor pe care le furnizează, difuzarea simultan bilaterală a aerului, au favorizat răspîndirea metodei.

Perfecționat prin asocierea tomografiei, pielo sau urografiei, aortografiei, splenoportografiei sau a examenului baritat, retropneumoperitoneul constituie astăzi o metodă de investigație fidelă, utilă pentru majoritatea organelor etajului subdiafragmatic.

Principiul tehnicii se bazează pe continuitatea anatomică dintre spațiile subperitoneale care permite difuzarea juxta-renală a gazului injectat precoccigian, cu obținerea unor contraste radiologice nete ale organelor retroperitoneale. Există 4 posibilități tehnice de insuflare : calea latero-cocci-

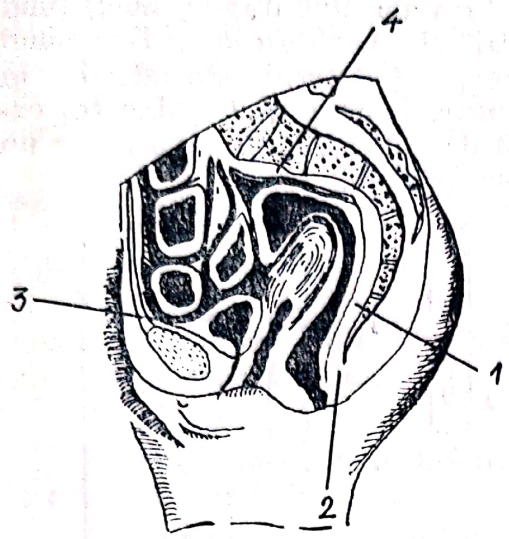


Fig. 1. Retropneumoperitoneu. Tehnica punctiei. 1. Calea latero-coccigiană; 2. Calea precoccigiană; 3. Calea suprapubiană; 4. Calea peridurală.

giană Ruiz Rivas, cea peridurală Ciarla, calea supra pubiană Truc și cea mai folosită metodă precoccigiană De Gennes (Fig. 1). Pentru ca imaginile de contrast realizate de retropneumoperitoneu să fie concludente, este necesară o riguroasă pregătire a bolnavului spre a se evita imaginile aerice din intestin. În acest scop se pregătește bolnavul ca pentru urografie, cu un regim lipsit de fermentative, la care adăugăm cărbune absorbant și evacuarea intestinală prealabilă. Sedarea bolnavului se indică începînd din ajunul examenului, prin administrarea de romergan sau luminal. Metoda cea mai simplă, pe care o folosim și noi, este a lui De Gennes. Poziția bolnavului este genupectorală. După iodarea perineului posterior se face anestezie locală cu 10 ml de novocaină 1%. Cu un ac de 10 cm se străbate rafeul ano-coccigian pînă în regiunea precoccigiană. Insuflația lentă a unei cantități de 1 600 — 2 000 ml. aer se face cu o siringă Guyon adaptată la ac printr-o tubulură de cauciuc. Prin aspirația de control efectuată sistematic după introducerea acului și prin ținerea fixă a amboului în timpul insuflării, se evită injectarea intravasculară a aerului. După un interval de 60—120 minute de la terminarea insuflației, difuziunea aerului este suficientă. Radiografiile antero-posterioare se execută cu o distanță focar film de 100 cm, cu o tensiune de 60 KV și 300 mAs. Pentru tomografii, tensiunea trebuie moderat mărită, timpul pentru baleiaj fiind de 2,1 secunde.

Pentru evitarea emfizemului mediastinal și latero-cervical se recomandă bolnavilor poziția Trendelenburg timp de 24 ore după efectuarea radiografiilor.

Ortansa Berneagă, Paula Niculescu, E. Irimiciuc: Rev. Medico-Chirurgicală. **1**: *173, 1962*

6. FLEBOGRAFIA SUPRARENALIANĂ

După cateterismul venei suprarenale drepte, realizat în 1957 de către Masoni, primele opacifieri radiologice ale venelor suprarenale au fost obținute de Butch (1962), Bette și Starer (1965). Tehnica este apoi impusă de Mikaelsson și Reuter în 1967.

Tehnică: La dreapta trebuie cateterizată o venă scurtă de calibru mic și nereperabilă printr-o injecție test. La stînga trebuie un dublu viraj, format

de vena renală și vena suprarenală. Aceste vene sînt fragile, mici, fiind nevoie de catetere atraumatice, efilate cu grijă și de calibru mic. Examenul se face sub anestezie locală după premedicație. Cateterul este introdus în vena femurală dreaptă după tehnica Seldinger. Pentru Lecky, Jacobs, cateterul poate fi introdus prin vena jugulară dreaptă, ceea ce ar permite un acces mai bun la vena suprarenală dreaptă (fig. 2).

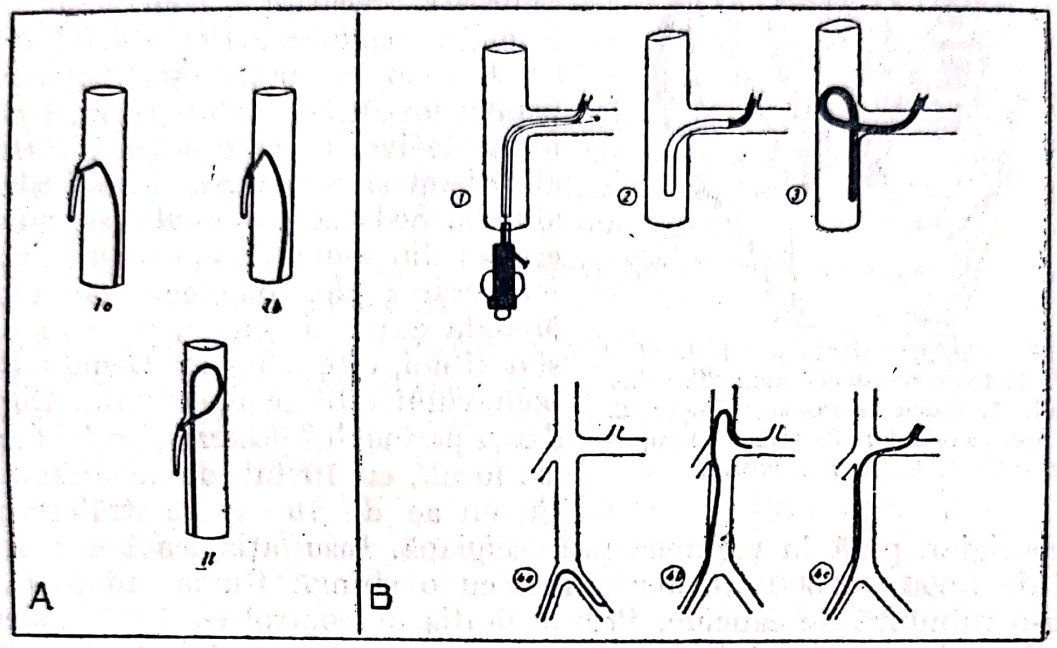


Fig. 2. Flebografia suprarenaliană. A. Cateterismul venei suprarenale drepte: I. Tehnica utilizată; a) poziție proastă: prelevare imposibilă; b) poziție bună. II. Cateterul lui Mikaelsson. B. Cateterismul venei suprarenale stîngi: 1) manipulator extern. 2) cateter dublu. 3) cateterul în buclă al lui Mikaelsson. 4) tehnica lui Mitty: a) cateterismul venei iliace primitive stîngi; b) cateterismul venei renale; c) cateterismul venei suprarenale.
(după Joffre F: Ann. Radiol, 1973)

A. *Cateterismul venei suprarenale drepte*:

Au fost propuse două tipuri de tehnici:

1. manipulator extern: prezintă dezavantajul de a fi foarte dificil de stabilizat și de plasat strict în axul venei.

2. catetere preformate, de două tipuri: a) cateterul în buclă al lui Mikaelsson, este greu de utilizat; b) cei mai mulți preferă un cateter prezentînd o curbură proximală amplă și o curbură distală foarte ascuțită pe ultimul centimetru. Vena suprarenală dreaptă se caută de obicei pe peretele postero-lateral drept al venei cave inferioare la nivelul colului coastei a XII-a

B. *Cateterismul venei suprarenale stîngi*:

Pot fi utilizate trei tehnici:

1. manipulator extern: mai adaptat de această parte, stabilizarea fiind mai ușoară.

2. cateter în „gît de lebădă" Kahn, este alcătuit dintr-un cateter extern care cateterizează vena renală și un cateter intern pentru cateterismul venei suprarenale.

3. catetere preformate de mai multe tipuri : a) cateterul în buclă al lui Mikaelsson ; b) cateterul unic al lui Mitty, reformat în vena iliacă primitivă stîngă ; c) dublu cateter al lui Butch : un prim cateter permite plasarea în vena renală a unui ghid suplu pe care un al doilea cateter, prezentînd două curburi opuse la 90°, permite cateterismul venei suprarenale.

Vena suprarenală trebuie căutată la nivelul marginii stîngi a coloanei, pe faţa superioară a venei renale.

Prelevările probelor de sînge se vor face întotdeauna înaintea injectării substanţei de contrast.

Injectarea trebuie să fie cît mai puţin agresivă, fiind întotdeauna manuală : la stînga 5—6 ml, la dreapta 2—3 ml. Filmele se iau cu seriograful, 3 clişee pe secundă timp de 2 secunde, apoi 2 clişee pe secundă 4 secunde.

Accidente :

1. flebita membrului inferior drept, rară şi nu propriu-zis o complicaţie a cateterismului venei suprarenale.

2. tromboza venei suprarenale, complicaţie excepţională, dar foarte gravă (prin cateter prea voluminos sau aspiraţie brutală).

3. hematomul intrasuprarenalian, mai frecvent, şi de gravitate medie. Apariţia sa este favorizată de : condiţiile de injectare, modificările patologice ale glandei (fragilitate venoasă crescută în hiperaldosteronism primar şi sindrom Cushing) şi structura histologică a venelor intrasuprarenaliene care suportă o injectare retrogradă.

Prevenirea accidentelor :

1. gesturi proscrise : cateterism prelungit, cateterism blocat, aspirare brutală cu siringa, anestezie generală.

2. gesturi recomandate : cateter de calibru mic, perfuzie cu heparină, debit de injectare sub 2 ml/sec., oprire la apariţia durerii.

Joffre F : Ann. radiol. **16** *: 581, 1973*

7. NEFROGRAMA RADIOIZOTOPICĂ

Promotorii acestei metode de investigare sînt Taplin şi Winter. Principiu : se admnistrează i. v. o substanţă cu clearance renal mare, marcată cu un izotop radioactiv ce emite raze gama. Se înregistrează simultan radioactivitatea lojelor renale şi a ariei vezicale cu ajutorul a trei contori de scintilaţie amplasaţi în regiunile respective (subiectul în decubit dorsal). Radioactivitatea detectată este transformată de către contorii de scintilaţie în semnale luminoase, acestea fiind la rîndul lor convertite de către un fotomultiplicator în semnale electrice. Semnalele electrice amplificate şi integrate, sînt introduse într-un sistem de înscriere (direct, fotografic, magnetic).

Cu o oră înainte de examen bolnavul primeşte 500 ml lichid. Determinările pot fi efectuate şi în decubit ventral sau ortostatism.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţe şi trasori utilizaţi: Hippuranul I^{131} s-a impus prin faptul că este rapid concentrat şi eliminat de către rinichi, iar efectul nociv al radioactivităţii este minim. Doza variază între 0,1—0,7 μCi/Kg, nedepăşind 30—50 μCi pentru o probă.

Aspectul nefrogramei radioizotopice normale este reprezentat în figura 3. Se delimitează 3 segmente: 1) OA începe imediat după injecţie, este vertical şi durează 10—30 secunde. Traduce invazia trasorului radioactiv în circulaţia renală; 2) AB cu panta ascendentă mai lentă, ajunge la amplitudinea maximă (punctul B) la 2—3 minute de la injectarea substanţei. Exprimă captarea şi secreţia hippuranului de către filtrul glomerular şi celulele tubulare proximale; 3) segmentul BC excretor descrie o curbă descendentă, care la 20 minute de injectare este situată la o amplitudine egală cu 30—40% din cea a punctului B.

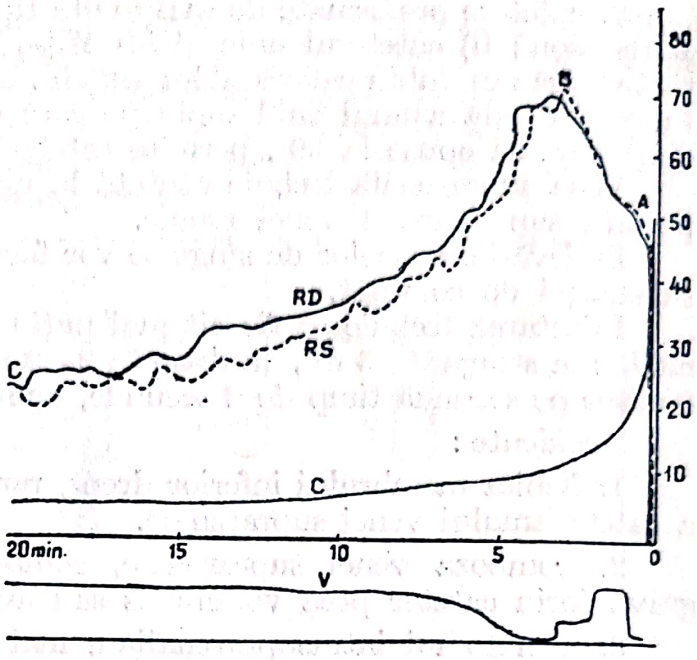


Fig. 3 Nefrogramă izotopică.

Curba de concentraţie sanghină C, după o creştere în secundele de după injectare, scade rapid în primele 3 minute, la 20 minute atinge 1/10 din amplitudinea maximă. Curba radioactivităţii vezicale atinge un maxim la 20 minute.

Ischemia renală modifică nefrograma astfel: segmentul OA are panta ascendentă mai puţin abruptă şi se continuă aproape fără schimbare de pantă cu segmentul AB, punctul B are amplitudinea mai redusă şi apariţia mai tardivă (comparativ cu traseul obţinut la rinichiul contralateral care este normal irigat).

Avantajele metodei sînt: lipsa de inocuitate, facilitatea cu care pot fi efectuate sau repetate, fidelitate în determinarea anomaliilor renale unilaterale (susceptibile de a fi tratate chirurgical), posibilitate de evaluare funcţională a rinichilor.

Warembourg Hr. şi col., Presse méd., **76**: *897, 1968*
Ioanescu N.: Nefrograma şi renoscintigrama în rinichiul mut urografic; Edit. militară, Bucureşti, 1974

Scanned with OKEN Scanner

8. DOZAREA CATECOLAMINELOR URINARE
metoda Von Euler și Lishajko

Principiu: Metoda se bazează pe determinarea fluorescenței derivaților trihidroxiindolici ai catecolaminelor. După adsorbția catecolaminelor pe oxid de aluminiu în coloană, în mediu alcalin, acestea sînt eluate în mediu acid. După oxidarea lor, în eluat, cu fericianură de potasiu, produsele de oxidare sînt transformate în lutine (derivați trihidroxiindolici) cu alcali și acid ascorbic. Citirea se face la lungimi de undă diferite pentru cele două catecolamine.

Tehnica. Colectarea urinii: se face pe acid clorhidric pur 10 cc, toată urina din 24 ore. Adsorbția pe coloană de aluminiu: din urina recoltată acid, se iau aproximativ 25 ml (cca 10%). Se fierbe, se filtrează. Se adaugă 0,5 g sare disodică a tetraacetatului de etilendiamină (Titriplex). Se corectează pH-ul cu NaOH 1N la 8,2—8,3, adăugat cu picătura, sub agitare. La acest pH catecolaminele sînt stabile aproximativ 1 oră. Se pune 1 g oxid de aluminiu spălat acid și bine uscat, suspendat în apă distilată, în coloana de sticlă de 10 cm/1 cm. Coloana de aluminiu formată, are o înălțime de cca 2 cm. Urina la pH 8,2—8,3 este adusă cu grijă la coloană și trecută prin coloană cu o viteză de 1—2 ml/min. După ce a trecut urina, se spală coloana cu 10—15 ml apă distilată la aceeași viteză. Este suficient un singur pasaj al urinii prin coloană pentru adsorbția adroape completă a catecolaminelor.

Eluția. Catecolaminele adsorbite pe coloana de oxid de aluminiu sînt eluate cu acid acetic 0,25 N—5 ml, după care se agită rapid cu o baghetă de sticlă. Acidul eluant este trecut apoi cu o viteză de 1—2 ml/min. prin coloană. Se repetă operația cu încă 5 ml acid acetic, după trecerea cărora eluția se consideră suficientă. Catecolaminele din eluat sînt stabile mai multe ore la t° camerei, sau mai mult timp încă, dacă se țin la gheață.

Oxidarea catecolaminelor și formarea lutinelor Eluatul este ajustat la pH 6,2—6,3 cu amoniac 1N, care se adaugă picătură cu picătură sub agitare. După neutralizare eluatul este măsurat și oxidarea efectuată timp de 15—30 min. într-o cantitate de eluat; 0,1—0,2 ml din eluat la care se adaugă 0,1 ml fericianură de potasiu 0,25% care se lasă să acționeze pentru oxidarea catecolaminelor în cromone timp de 2 min. După 2 min se adaugă 1 ml din amestecul preparat proaspăt de 18 ml NaOH 20% și 2 ml acid ascorbic 2%, producînd imediat transformarea cromonelor în lutine corespunzătoare, într-o formă stabilă și cu fluorescență intensă. După 1/2 min se adaugă apă distilată la 10 ml. Fluorescența trebuie citită în următoarele 10 min.

Fluorescența se măsoară prin metodă fluorimetrică, combinînd două cupluri de filtre. Filtrul a — pentru extincție de 395 mμ și de transmisie maximă de 490 mμ, S și filtrul b—pentru extincție 436 mμ și de transmisie 540 mμ.

Calculele se fac în comparație cu fluorescența unor soluții „oarbe" preparate adăugînd la aceleași volume de eluat, toți reactivii în afară de fericianura de potasiu.

Scanned with OKEN Scanner

Se folosește formula :

NA $$y = \frac{mAb/Aa - n}{NaAb/Aa - Nb.}$$

A $$x = \frac{n - yNb}{Ab}$$

Se determină fluorescența eșantionului și a soluțiilor „oarbe" cu ambele serii de filtre, și se calculează cantitatea de noradrenalină și adrenalină. În formulă *m* și *n* sînt valori ale fluorescenței actuale observate (eșantioane-sol. oarbă folosind filtrele *a* și *b* se obțin valori ale fluorescenței adrenalinei și noradrenalinei (*NA*, *A*).

y și *x* reprezintă cantitatea de noradrenalină și adrenalină din probă. Rezultatul final se dă în micrograme, la 24 ore.

Von Euler: Acta Physiol. Scaud. **51**: *348, 1961*

9. DOZAREA ACIDULUI VANIL-MANDELIC (AVM) IN URINĂ

Tehnica propusă de Hérvé Floch este specifică, precisă, simplă și satisface necesitățile clinice. AVM este separat prin cromatografia monodimensională a urinei, fără extracție prealabilă, folosindu-se ca solvenți butanol și acid acetic. AVM este revelat cu diazoparanitroanilină (DPNA) și apoi eluat cu metanol. Densitatea optică a eluatului se măsoară spectrofotometric la lungimea de undă de 520 mμ ; ea se raportează la o curbă etalon realizată cu cantități cunoscute de AVM ce au fost cromatografiate și eluate în aceleași condiții.

Recoltarea urinii. Se evită din alimentație compoturile, vanilia, cafeaua. Se întrerupe tratamentul cu medicamente antihipertensive, beta-blocante, IMAO sau insulină. Se colectează urina din 24 ore, bolnavul păstrînd repaos la pat în acest inteval, într-un vas în care s-au pus 10 ml acid clorhidric concentrat și 10 ml apă distilată. Urina se păstrează la + 14°C. Se măsoară volumul și se reține 10 ml urină.

Cromatografierea. Se face pe benzi de hîrtie Wattman nr. 1, cu lungimea de 40 cm și lățimea de 4 cm, avînd axul mare corespunzător cu sensul fibrelor hîrtiei. Se aplică 0,1 ml urină cu micropipeta la o extremitate, sub forma unei pete rotunde de 1 cm diametru.

Într-o pîlnie de separare cu capacitatea de 1 000 ml se pun 105 ml butanol, 30 ml acid glacial și 375 ml apă distilată. Se agită, se lasă în repaos o oră și se decantează faza inferioară. Faza superioară se introduce în vasul de cromatografie pentru egalizarea temperaturii. Vasul se saturează cu vapori de butanol-acid acetic, iar cromatogramele se echilibrează în acești vapori saturați, timp de o oră.

Scanned with OKEN Scanner

Se așează benzile de hîrtie în poziție verticală, cu extremitatea inferioară introdusă în butanolul de pe fundul vasului pe o lungime de 0,5—1 cm; migrarea are loc timp de 14—15 ore.

Uscarea cromatogramelor se face la 60°C, în curent de aer cald, în absența vaporilor de acizi.

Colorarea. Reactivul DPNA se prepară din 3 soluții:

1. Paranitroanilină 0,1 g pulbere fină
   Acid clorhidric concentrat 2 ml
   Apă distilată 100 ml.
2. Nitrit de sodiu 0,1% (preparat extemporaneu și păstrat la rece).
3. Carbonat de sodiu anhidru p. a. sol. 10% în fază apoasă.

AVM apare în cîteva secunde, violaceu pe un fond roz pal. Se usucă la 20—30°C. Se decupează spotul corespunzînd cu AVM și se eluează în 3 ml metanol, după care eluatul se spectrofotometrează.

Valori normale 2—6 mg/24 ore.

Raoul Lecoq: Manuel d'analyses médicales et de biologie clinique. Ed. Doin 1967, 194

10. DOZAREA ALDOSTERONULUI URINAR

I. *Metoda fizico-chimică Neher Wettstein*

Principiu: Se urmărește punerea în evidență a aldosteronului urinar (forma conjugată prin hidroliză acidă), care prin cromatografie scccesivă pe hîrtie, este separat de ceilalți steroizi: cortizon și cortizol.

Material necesar: clorură de metilen (pro analisi), cloroform, alcool metilic, acetonă, toluen, acetat de etil, formamidă, martor de cortizon și cortizol, albastru de tetrazoliu.

Tehnică de lucru: Se recoltează urina din 12—24 ore în borcane care conțin acid acetic glacial și 5 ml cloroform sau 1% merseptil. Poate fi păstrată la frigider la + 4° maximum 5 zile.

1) *hidroliza acidă*: Se acidulează cu acid clorhidric concentrat pînă la pH 1—1,5 și se lasă 24 ore în repaus, timp în care se hidrolizează aldosteronul conjugat.

2) *extracția cloroformică*: în 3 reprize a 24 ore, folosind un agitator electric sau magnetic. Cantitatea de cloroform adăugată la o repriză este de 1/3 din volumul inițial al urinei, astfel ca volumul final să reprezinte o cantitate egală cu urina în lucru. Se evită o agitare prea energică, pentru a se evita formarea de emulsii. Extractul este supus apoi unor spălări succesive cu 0,1 volum din volumul său, cu carbonat de sodiu 10% și 0,1 vol. apă bidistilată. Operația durează circa 1 min. Stratul cloroformic se separă de cel apos cu ajutorul unei pîlnii de separare. Apele de spălare reunite se extrag de 3 ori cu 0,25 din volumul lor cu cloroform. Extractele cloroformice reunite se deshidratează prin filtrare pe sulfat de sodiu anhidru și cloroformul se îndepărtează prin distilare în vid la maximum 50° (pierderi în aldosteron 10%).

Scanned with OKEN Scanner

3) *purificarea benzenică*: în balonul care conține extractul uscat se adaugă 0,1 ml alcool metilic pentru a ajuta disolvarea sa, apoi cantități succesive de 5, 3, 2 ml. benzen, transvazînd cantitativ într-o pîlnie de separare. Se mai adaugă 15 ml apă bidistilată după care se agită circa 1 min. cu grijă pentru a evita formarea emulsiilor; se lasă în repaus și se separă riguros faza apoasă. Stratul benzenic se extrage de 10 ori cu cîte 10 ml apă bidistilată. Extractele apoase reunite conțin aldosteronul, în timp ce majoritatea pigmenților urinari rămîn în benzen. Soluția apoasă se extrage apoi de 3 ori cu volumul său de cloroform, extractele reunite se filtrează pe sulfat de sodiu anhidru și cloroformul se îndepărtează prin distilare în vid la max. 50°.

Extractul uscat se reia cu cîteva picături de acetonă sau diclor-metan și se trece cantitativ într-un flacon tarat. Se evaporă solventul și se plasează recipientul într-un exicator de vid pe clorură de calciu pînă se ajunge la pondere constantă iar apoi se cîntărește (la subiecții normali cantitatea de extract pe 1 000 ml urină este cuprinsă între 10—15 mg).

4) *Separarea cromatografică*: se reia extractul uscat cu o mică cantitate de cloroform sau acetonă la un volum cunoscut. Din aceasta se aplică pe o hîrtie cu ajutorul unei micropipete un spot de 2—7 cm astfel încît cantitatea de extract să nu depășească 1—4 mg/cm.

Prima cromatografie: se face la temperatura camerei de 24°, pe hîrtie Watman Nr. 1 dimensiunea colii fiind de 45/25 cm. Se folosește tehnica descendentă. Linia de start se plasează la 7—9 cm de marginea superioară a hîrtiei. De o parte și de alta a spotului, plasat în centrul acestei linii pe o lungime de 5 cm în medie, se plasează la o distanță de 3—4 cm martori de cortizol și cortizon (cîte 10 gama disolvate în 0,02 ml metanol). Se mai poate plasa pe aceeași linie și un spot martor de aldosteron, cu concentrația cunoscută. Hîrtia se ține în cuvă 90 min pentru echilibrare, după care se adaugă faza mobilă. Aceasta este alcătuită din cloroform saturat în prealabil cu formamidă, la temperatura de cromatografiere. Cînd baza foii este atinsă de frontul solventului (circa 5 ore) cromatograma se scoate și se usucă la întuneric la aer sau în etuvă ventilată la 30°. În acest sistem aldosteronul se separă de cortizol migrînd alături de cortizon. Zona aldosteron-cortizon se întinde de la limita inferioară a cortizolului pînă la 5 cm dedesubtul liniei sale superioare. E necesar a decupa cu grijă, pentru a nu interesa și zona cortizolului. Reperarea zonei aldosteron-cortizon se face în lumină ultravioletă cu ecran Haines de 250. Zona reperată este apoi decupată prin tăiere în fîșii subțiri de 1/1 cm și se eluează în metanol pur (1 ml metanol la 2 cm^2 hîrtie). Operația se repetă de 3 ori cu volume egale de metanol la interval de 1—2 ore. Eluatele reunite se filtrează pe o pîlnie cantitativă G_3 și se concentrează în vid la 5 ml. Se extrage apoi de 3 ori cu 12 vol. cloroform și se evaporă amestecul pînă la sec în vid.

A doua cromatografie: se lucrează la o temperatură de 30—37°, fără variații mai mari de t°. Se folosește tot hîrtia Watman nr. 1, 45/25 cm. Irigarea se face tot descendent în sistem Bouch; toluen-acetat de etil-metanol-apă (9 : 1 : 5 : 5). Linia de start se plasează tot la 7—9 cm de linia superioară. În centru se plasează o parte aliquotă din eluat (1/4 din urina

de 24 ore), atunci cînd nu se cunoaşte valoarea aldosteronului, cu care se face o cromatografie preliminară. Dacă aldosteronul depăşeşte 2 gama/cantitatea de extract depus, se ia o cantitate mai mică ca aceasta ca să nu fie mai mare de 0,5—2 gama aldosteron. De o parte şi de alta se pun cantitităţi cunoscute de cortizon şi cortizol şi anume : 0,5 ; 1,5; 2; 2,5 gama cortizol şi 2 gama cortizol plus 5 gama cortizon. Cromatograma se saturează 90 minute, pînă ce echilibrul este atins. După aceea se introduce faza mobilă, se lasă pînă cînd frontul atinge limita inferioară a hîrtiei. Durata irigării este de 4—6 ore. Se scoate cromatograma şi se usucă rapid în aer la temperatura camerei. Prin această a doua cromatografie aldosteronul se separă de cortizon.

5) Developarea şi măsurarea cantitativă se face în următorul mod : cromatograma obţinută este imersată rapid în următorul amestec :

sol.A albastru de tetrazoliu 0,1%

sol.B soluţie apoasă de NaOH 2N

Soluţiile A şi B se amestecă extemporaneu în proporţie de 1/8 volume Cromatograma este suspendată în aer liber, după cîteva secunde apare o coloraţie albastră. Ea este reperată sub formă de linii curbe (ripsate), care la încălzire dispar.

După 10 minute se pune într-o etuvă ventilată la 98°, hîrtia devine în întregime albastră. După ce este bine uscată, se urmăreşte fluorescenţa galbenă pe care o desvoltă în lumina Wood şi se compară aldosteronul din extract cu curba etalon a cortizolului. Limita inferioară de sensibilitate a albastrului de tetrazoliu este de 0,25 gama/cm^2 iar a fluorescenţii de 0,1 gama/cm^2.

Valori normale 5—10 gama/24 ore.

II. *Metoda radioimunologică.*

De o exactitate şi de o valoare net superioară metodelor de dozare chimică, metoda radioimunologică impune anumite condiţii tehnice, care o fac mai greu realizabilă pentru moment.

După etapele preliminare de extracţie şi hidroliză acidă, dozarea aldosteronului se bazează pe două principii : a) afinitatea aldosteronului faţă de anticorpi de înaltă specificitate şi b) procesul competitiv al aldosteronului liber, de determinat, faţă de aldosteronul marcat radioactiv. Nivelul aldosteronului de dozat se apreciază după cantitatea aldosteronului marcat înlocuită.

Eliminarea zilnică normală 5—10 gama cu o medie de 3 gama/24 ore.

Jayle M. F.: Analyse des steroides hormonaux Ed. Masson. vol. II; 236, 1962

11. DOZAREA ACTIVITĂŢII RENINEI PLASMATICE

Micrometoda Boucher

Materiale, reactivi, aparate necesare:

Răşina Dowex 50W-X2, 100—200 mesch, (NH_4^+), umedă, preparată în următorul mod :

50 g de rășină Dowex 50W-X2 100—200 mesch H^+, peste care se adaugă 50 ml apă distilată. Se încarcă o coloană de 30 ×3 cm. Se spală cu 200 ml NaOH 4N, apoi cu 100 ml apă distilată, apoi se adaugă 100 ml HCl 2N, apoi 200 ml apă distilată și în sfîrșit, acetat de amoniu 0,2N pînă ce pH-ul soluției la ieșire din coloană devine egal cu cel de la intrare (pH = 6). Se scoate rășina din coloană și se desaerează la vid. Se păstrează în forma (NH_4^+), umedă (în suspensie) pînă la întrebuințare.

După întrebuințare, se adună într-un balon o cantitate mai mare de rășină pentru a fi regenerată :

Se plasează rășina pe coloană (30 ×3 cm) : se spală cu HCl 3% ; se spală cu apă distilată, se spală cu NaOH 4% pînă la înroșire ; se spală cu apă distilată ; se tratează cu Hcl 1 N pînă ce pH-ul la intrare în coloană este egal cu cel de la ieșire. Se spală apoi cu apă distilată. Se tratează cu acetat de amoniu 0,2 N pînă ce pH-ul la intrare în coloană devine egal cu cel de la ieșire. Se scoate rășina din coloană și se desaerează la vid.

Soluție etalon de vanil 5 angiotensine II aspartic amid (Hypertin sintetic Ciba), în concentrație de 0,5 g/ml, preparată în NaCl 0,9% și bacitracină 0,05% și pH-ul ajustat la 7,5 cu Na_2CO_3. Această soluție standard e păstrată la 4°C și preparată la fiecare două săptămîni.

Substratul reninei preparat după metoda Haas și col. astfel : 3 ml din substratul preparat (150 mg) e adăugat la 1 ml de rășină Dowex 50W—X2 NH_4^+, forma umedă.

Coloană de sticlă cu diam. de 10/1 cm, cu filtru din masă poroasă $1G_2$ la partea inferioară.

Tehnica de preparare a angiotensinei II în proba de cercetat. Sîngele venos recoltat pe heparină (max. 5 ml) (heparină aprox. 0,02 ml) în vase ținute la gheață, se agită ușor, apoi este centrifugat 15 min la 2 500 ture/min.

Se separă plasma într-un cilindru gradat menținut la rece și i se măsoară volumul. Se tratează plasma cu Hcl 1N pînă la pH 5,5 apoi se face o centrifugare la 1 500 ture/min timp de 5 min.

Din supernatant 0,1 ml se adaugă la substratul preparat proaspăt, care conține 150 mg substrat.

Dacă plasma nu este prelucrată imediat se poate păstra prin înghețare la — 20°C.

Supernatantul cu suspensia de substrat este incubat timp de 12 ore la 37° cu agitare viguroasă. Reacția enzimatică este oprită prin răcire la 0—5°C. Amestecul răcit este transferat în coloană de sticlă 10/1 cm ce conține 1 ml de Dowex 50W-X_2, NH_4^+, umedă. După formarea coloanei se face spălarea cu sol. acetat de amoniu 0,2N pH 6,10 ml ; apoi acid acetic 10%—20 ml ; și apoi apă distilată — 30 ml. Aceste lichide de spălare se aruncă.

În vasul Kitasato (siliconat, care are un volum de aprox. 50 ml), se introduc 2—3 pic. de acid acetic concentrat.

Se montează din nou coloana la vasul Kitasato, și se începe eluția angiotensinei adsorbite pe Dowex cu sol. dietilamină 0,1 N—7 ml; urmată de 7 ml sol. hidroxid de amoniu 0,2 N. Se realizează un vid convenabil pentru

a avea un debit de aproximativ 5—6 pic. pe min. Eluatul este adus la pH 5,5 cu acid acetic concentrat și apoi evaporat la sec. Se fac 5 dizolvări și evaporări succesive în alcool 80% — cîte 2 ml de fiecare dată pentru îndepărtarea acetatului de amoniu format pînă ce dispare mirosul de acid acetic.

Se păstrează proba la frigider și se dizolvă în alcool etilic 20% (1 ml) în momentul folosirii (a testării biologice).

Testarea biologică.

Șobolani 150—200 g, masculi, nefrectomizați sub anestezie cu eter, 18 ore înainte de a se face proba. Pentru dozare, șobolanii sînt anesteziați cu pentobarbital sodic (3 mg intraperitoneal și 4 mg subcutanat). Se face traheotomia, se canulează artera carotidă și vena jugulară. Se înregistrează presiunea sanghină carotidiană direct, printr-un manometru cu mercur conectat la un kimograf pe care se înscriu deflexiuni corespunzătoare variațiilor tensionale.

Dacă este necesar, se mai pot administra doze adiționale de anestezic (1,2 mg pentobarbital sodic) pentru a menține o anestezie profundă și o presiune sanghină stabilă. De asemenea este recomandabilă vagotomia bilaterală, înaintea canulării vaselor.

Pe canula venei jugulare se introduc 0,2 ml din sol. etalon (Hipertensin Ciba), după un interval de timp se introduc 0,2 ml din sol. de cercetat. Se repetă operațiunea de cîteva ori pentru a putea face o medie a valorilor obținute, adică a înălțimii deflexiunii obținute prin înregistrarea variațiilor de presiune arterială produse de injectarea sol. etalon și a probei.

Valoarea activității reninei plasmatice se calculează comparînd înălțimea medie a deflexiunilor date de sol. etalon, față de sol. de cercetat. Rezultatul se exprimă în nanograme/ml plasmă/ora de incubație.

Boucher și col.: Canad. Med. Assoc. J., **90**: *194, 1964*

12. TESTUL PERFUZIEI CU ANGIOTENSINĂ

Testul perfuziei cu angiotensină al lui Kaplan și Silah este indicat ca test de diagnostic diferențial în hipertensiunea arterială.

Principiul testului: răspunsul presor la o perfuzie de angiotensină diferă în hta esențială și hta de origine renală. Doza presivă (doza test) este aceea care determină o creștere a presiunii diastolice cu 20 mmHg peste cifra de bază. Subiecții cu hta renovasculară (angiotensină circulantă endogenă crescută) sînt puțin sensibili la aportul exogen de angiotensină II: doza lor presivă depășește 8 ng (milimicrograme)/kg corp/minut. Subiecții cu hta esențială și cu hta prin tumoră Conn sînt foarte sensibili la angiotensină. Doza presivă în hta esențială este de 6 ng/kgc/min. și inferioară acestei cifre în hiperaldosteronismul primar.

Tehnica. Pacientul primește o perfuzie cu angiotensină sintetică în soluție de glucoză izotonică. Se calculează ca soluția de perfuzat să conțină 0,250 micrograme angiotensină/ml (Hypertensin Ciba). Doza de angiotensină perfuzată se stabilește în funcție de greutatea corporală. Se începe cu 2 ng/kgc/min. și la un palier de perfuzie de 5′ se crește cantitatea pe Kgcorp și pe minut cu 2 ng, pînă se obține o creștere stabilă a TAD cu 20 mmHg. O oprire a perfuziei și reluarea după o pauză, cu aceleași paliere de concentrație care au dus la creșterea semnificativă a TAD, permite verificarea validității primului răspuns.

Dérot M., Guédon J., Trad J.: J. Urol. Néphr., **70**: *723, 1964*

13. TESTUL HOWARD

Testul Howard se efectuează la bolnavi cu hta în scopul depistării unei etiologii renovasculare și precizării indicației chirurgicale.

Tehnica. Bolnavul primește anterior o dietă normal sodată timp de 5—6 zile. În acest interval se întrerupe orice tratament diuretic. În ora premergătoare testului se administrează bolnavului 800 ml apă pe cale orală. Se inseră două catetere ureterale notate diferit la extremitatea distală. Ele se urcă pînă la 2 cm deasupra joncțiunii ureterobazinetale. Cînd se obține un flux urinar bun (1—3 ml/min.) pe unul din catetere se inseră și al treilea cateter vezical spre a măsura scurgerea pe lîngă sondele ureterale. Colectarea de urini începe simultan pentru cele trei sonde. De îndată ce s-a obținut un eșantion de 30 ml de la una din sondele ureterale, se schimbă recipientele colectoare de urină. Acestea sînt notate cu etichete și se încep alte colectări, în total 3 serii de eșantioane.

Se măsoară volumele urinare, se determină sodiul și creatinina în fiecare din eșantioane. Se calculează indicele Rapoport după formula:

$$\frac{U_{Na}\,stg}{U_{cr}\,stg} \times \frac{U_{cr}\,dr}{U_{Na}\,dr} = 1(0{,}6 - 1{,}6).$$

Aplicarea indicelui Rapoport face posibilă interpretarea testului Howard și în caz de scurgere a urinei pe lîngă sondele ureterale.

Interpretare. Un indice mai mare ca 1,6 semnifică ischemie renală dreaptă iar sub 0,6 ischemie renală stîngă. Testul normal are valori cuprinse între 0,6—1,6.

Critica testului:

1. disconfort și risc de infectare urinară pentru bolnav (se face sub protecție locală și generală de antibiotice);
2. hematuria macroscopică uni- sau bilaterală;
3. oprirea fluxului pe una din sonde;

4. scurgere excesivă de urină pe lîngă sondele ureterale;
5. concentrație de sodiu sub 10 mEq/l la unul din rinichi.

Ultimele 4 incidente obligă la oprirea și repetarea testului.

Connor T. B., Thomas W. C., Haddock L., Howard J. E.: Ann. Int. Med., 52: 544, 1960

14. SPĂLĂTURA VEZICALĂ PENTRU DETERMINAREA SEDIULUI INFECȚIEI URINARE

Este indicată în pielonefrita cronică pentru precizarea sediului infecției urinare în vederea diferențierii acesteia de o infecție urinară joasă.

Tehnica. Se colectează o mostră de urină de 10 ml din mijlocul jetului care se centrifughează 5′ la 3 000 de turații/minut. Depozitul este resuspendat într-un ml de urină și se face numărătoarea leucocitelor și eritrocitelor în cameră de numărat. Dacă există o leucociturie mai mare de 15.000/mm³, se efectuează spălătura vezicală imediat; dacă nu, se așteaptă pînă a doua zi obținerea rezultatului însămînțării urinei. Se mai poate face și numai simpla numărătoare de bacterii/mm³ din urina centrifugată. Se trece apoi la spălarea vezicei care se face astfel: se golește vezica cu sonda prin care se introduc apoi 40 ml de 0,2% neomicină împreună cu o fiolă de „Elase". După 10′ vezica se destinde cu 0,2% neomicină spre a reduce pliurile mucoasei și cateterul este pensat 20′. Vezica este apoi golită și spălată cu 2 l de ser fiziologic steril, călduț. Se colectează cîteva mostre din spălătura finală pentru urocultură. A treia serie de mostre pentru urocultură și numărătoare în cameră se colectează la interval de 10′, de 3 ori.

Interpretare. Infecția urinară are sediul superior (rinichi și bazinet) atunci cînd în eșantionul colectat la 20—30 de minute după spălare se găsesc mai mult de 3 000 bacterii/ml și de 5 ori mai multe bacterii decît în eșantionul vezical de la sfîrșitul spălării. Infecția urinară este vezicală cînd eșantioanele finale recoltate la 20 și 30 minute după spălare sînt sterile.

Coeficientul de eroare este de circa 11,6%.

Fairley K. F., Carson N. E., Gutch R. C., Leighton P.: Lancet, II: 615, 1971

15. PUNCȚIA BIOPSIE RENALĂ

Indicațiile punctiei biopsie renale (pbr) în diagnosticul hipertensiunii arteriale sînt următoarele:

1) diagnosticul etiologic al hta de origine renală parenchimatoasă: glomerulonefrită, pielonefrită, nefroangioscleroză;

Scanned with OKEN Scanner

2) hipertensiunea arterială renovasculară. În această afecțiune pbr are o dublă indicație: în scop diagnostic, pentru evidențierea aparatului juxtaglomerular și atrofia tubulară ischemică și în scop prognostic. În acest caz pbr se efectuează în rinichiul contralateral, studiul morfopatologic al acestuia permițînd a aprecia oportunitatea nefrectomiei. (Vezi și cap. X tabel 3).

Tehnica. După explicarea procedeului, se obține permisiunea bolnavului pentru efectuarea tehnicii. Se face o radiografie renală simplă sau o urografie venoasă pentru evidențierea umbrelor renale (polul inferior al rinichilor). Se studiază coagularea prin timpul de coagulare Lee White, timpul de protrombină, de asemenea numărul de trombocite, timpul de sîngerare și hematocritul. De obicei se efectuează puncția bioptică în rinichiul stîng pentru că aceasta este mai confortabil pentru operatorul care lucrează cu dreapta. Pe filmul radiografic se reperează coasta a 12-a, linia medio-spinală și polul inferior al rinichiului. Aceste repere se transferă însemnîndu-se cu un creion dermograf pe regiunea renală a bolnavului. Bolnavul este așezat în decubitus ventral cu un sac de nisip sub rebordul costal și membrele superioare în continuarea trunchiului deasupra capului. Datorită împingerii posterioare a rinichiului prin sacul de nisip, acesta se găsește aproape subcutan în aria formată de marginea laterală a masei musculare lombosacrate, marginea inferioară a coastei a 12-a și marginea superioară a pătratului lombelor. Se înregistrează TA și pulsul bolnavului în poziția de procubitus. O anestezie locală cu xilină 1% 20 ml se efectuează plan cu plan de la tegumente pînă la capsula perirenală, prin introducerea progresivă a unui ac lung și subțire. Acesta servește în același timp și la precizarea distanței tegumente-suprafață renală. Senzația „palpării" rinichiului prin vîrful acului de reper este de importanță capitală pentru introducerea exactă în adîncime a acului de biopsie. Vîrful acului este situat pe suprafața rinichiului atunci cînd pavilionul său efectuează mișcări de dute-vino ritmate de respirație, sau o picătură de sînge roșu apare pe pavilionul acului. Se introduce acul de puncție (Vim-Silverman-Franklin 20 cm), pacientul fiind invitat să respire atunci cînd avem senzația că am ajuns cu vîrful acului de biopsie pe suprafața rinichiului. Se pune bolnavul în apnee, se scoate mandrenul plin, se introduce mandrenul bivalv pe toată lungimea distală în parenchimul renal. Se efectuează o mișcare rotatorie de 360° a acului în jurul mandrenului bivalv, pacientul fiind din nou invitat să rămînă în apnee semiinspiratorie. Acul se retrage cu totul cu o mișcare rapidă. Fragmentul extras se introduce în diverse soluții fixatoare, de obicei în formol 10% tamponat pînă la pH-ul de 7,4. Imediat după biopsie se aplică o compresiune pe regiunea respectivă dimp de 10′ prin intermediul unui compres steril, iar pacientul este ținut 20′ în procubitus. După aplicarea pansamentului steril bolnavul este reținut la pat 24 ore și instruit ca în primele 4 ore să evite efortul de tuse, strănut, să nu fumeze. Urinile următoarelor 24 de ore sînt colectate, hematuria macroscopică fiind prezentă la 6% din punctii.

Deși unii autori consideră că puncția biopsie renală are o contraindicație relativă în hta, aceasta se poate executa la hipertensivi cu condiția ca hta să fie scăzută în mod durabil anterior executării pbr pînă la TAD de 90—100 mmHg cu ajutorul medicației antihipertensive. Contraindicațiile

pbr în hta sînt aceleași cu contraindicațiile pbr în general (diateză hemoragică, rinichiul unic, rinichiul polichistic, rinichiul hidronefrotic, anevrismul arterei renale).

În afară de hematuria macroscopică alte incidente și accidente consecutive punctiei biopsie renală sînt : hematomul perirenal, hemoragia internă, colica nefretică, pneumotoraxul, ileusul. Exitul este citat în 1% din cazuri. Se comunică complicații tardive constînd în fistula arteriovenoasă cu insuficiență cardiacă și hta secundară.

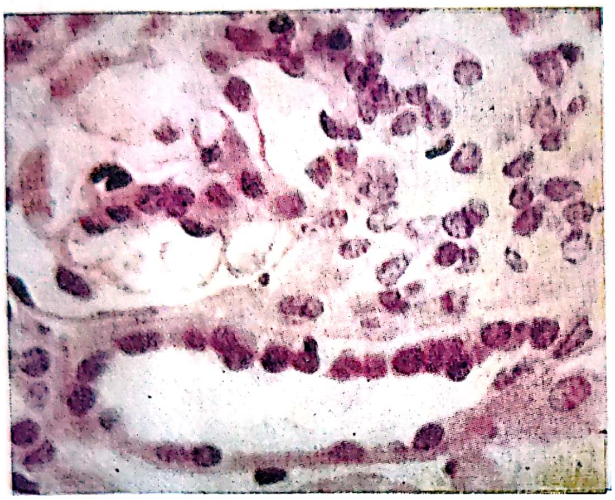
Schreiner G. E., în : Diseases of the kidney (red. Strauss M. B., Welt L. G.) ; ed. Little-Brown, Boston, 1963

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

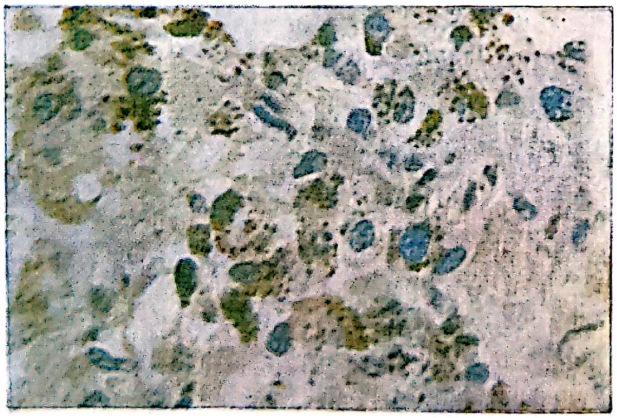
1 Anderson W. A. D.: *Pathology*; Ed. C. V. Mosby, St. Louis, 1971.
2 Bergmann G. v., Frey W., Schwiegk H.: *Handbuch der Inneren Medizin*; vol. 9, partea 5 (red. Wollheim E. şi Moeller J) Ed. Springer, Berlin, 1966.
3 Beeson B. P., Mc. Dermott W.: Cecil-Loeb Textbook of Medicine; Ed. W. B. Saunders Company, Philadephia, Londra, 1967.
4 Bock K. D.: Hochdruck-ein Leitfaden für die Praxis; Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1969.
5 Brest N. A., Moyer H. J.: Cardiovascular Disorders; Ed. F. A. Davis Company, Philadelphia, 1968.
6 Costică I.: Boli renale bilaterale; Ed. medicală, Bucureşti, 1972.
7 Doerr W., Uhlinger E.: Spezielle pathologische Anatomie vol. 3 (red. Zollinger H.) Ed. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1966.
8 Enescu I., Zosin C.: Nefropatii hematogene bilaterale; Ed. Ţerek, Iaşi, 1947.
9 Evans R. W.: Histological appearences of tumours; Ed. E. şi S. Livingstone, Edinburgh, Londra, 1968.
10 Friedberg Ch.: Diseases of the heart; Ed. W. B. Saunders, Philadephia, Londra, 1966.
11 Fishberg A.: Hypertension and nephritis; (ediţia V-a) Ed. Baillière, Tindall şi Comp., Londra, 1954.
12 Guyton A.: Textbook of medical physiology; Ed. Yorke Book, Philadelphia, 1970.
13 Harrisson's Principles of Internal Medicine; Ed. Mc. Graw Hill Book Company, New York, 1970.
14 Heilmeyer L.: Fiziopatologie specială; Ed. medicală, Bucureşti, 1968.
15 Heintz R., Losse H.: Arterielle Hypertonie; Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1969.
16 Heptinstall R. H.: Pathology of the Kidney; Ed. Little Brown and Comp., Boston, 1966.
17 Hoff F.: Klinische Physiologie und Pathologie; Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1957.
18 Hurst J. W., Logue R. B.: The heart; vol. II, Ed. Mc. Graw Hill Company, 1970.
19 Iliescu C. C., Drăghici D.: Hipertensiunea arterială; Ed. medicală, Bucureşti, 1966.
20 Küchmeister E.: Diagnostic funcţional clinic; Ed. medicală, Bucureşti, 1973.
21 Lang G. F.: Boala hipertensivă; Edit. pentru lit. stiinţ., 1953.
22 Laragh's Hypertension Manual; Ed. Yorke Medical Book; New York, 1974.
23 Losse H., Heintz R.: Aktuelle Hypertonieprobleme; Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1972
24 Mendlowitz M.: Hypertension; Ed. Grune şi Stratton, New York, 1969.
25 Miasnicov A.: Maladie hypertensive et atthérosclerose; vol. I., Ed. MIR., Moscova, 1969.
26 Mihăilescu V. V.: Hipertensiunea arterială; Ed. medicală, Bucureşti, 1966.

Scanned with OKEN Scanner

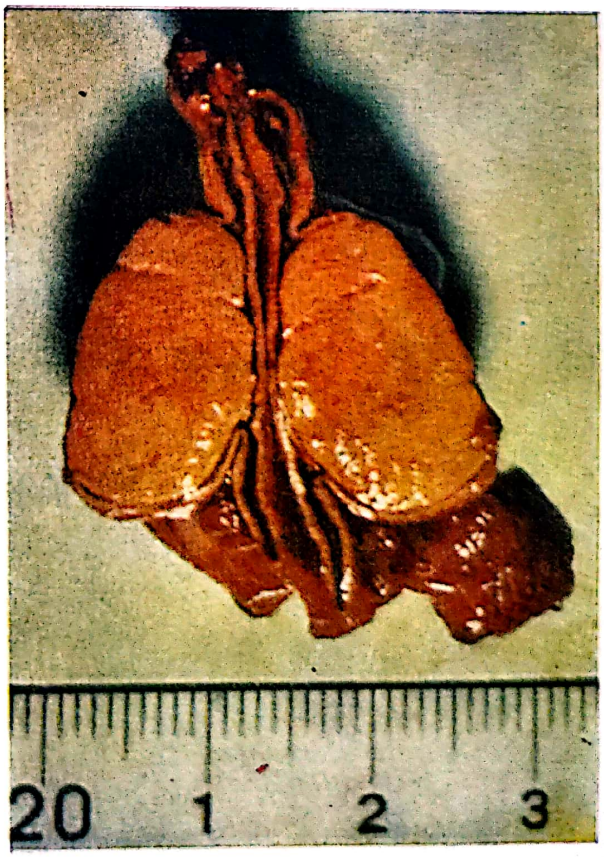


1. Hiperplazie a aparatului juxtaglomerular într-un sindrom Bartter (după D.H.P. Streeten, Clinician, 1971, **1** : 87)

2. Reninom : secțiune orizontală a rinichiului drept reprezentînd o tumoră vasculară de 1,5 cm (după J. Conn și col., Arch. Int. Med., 1972, **130** : 686)



3. Feocromocitom. Granulații citoplasmatice de adrenalină evidențiate prin coloratia Giemsa, după bicromat X 525. (G. Montgomery, Textbook of Pathology, 1965 : 660)



4. Hiperaldosteronism primar. Adenom Conn în suprarenala dreaptă - piesă operatorie (după G. Verzetti și col., Min. Med., 1972, **63** : 1142)

Scanned with OKEN Scanner

Redactor : ELENA CHIRIAC
Referent : Prof. dr. doc. AUREL PĂUNESCU-PODEANU
Tehnoredactor : MIHAI BUJDEI

Apărut 1975. Format 70 × 100/16. Coli tipo 26,50 plus 22 pagini ilustrate — planșe. Bun de tipar la 22. V. 1975. Tiraj 2 950 exemplare legate.
EDITURA JUNIMEA, Str. GHEORGHI DIMITROV Nr. 1, IAȘI
REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Tiparul executat la Întreprinderea poligrafică Iași
Str. Vasile Alecsandri nr. 6.

Scanned with OKEN Scanner